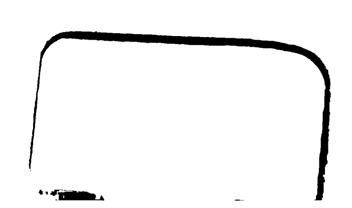

B 3 778 202


UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
Nº




UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No

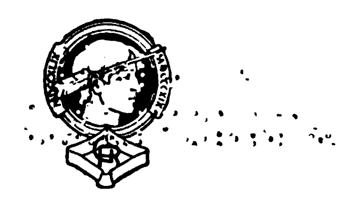

UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No



Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Herausgegeben
von
Johannes Orth,
redigiert
von
Oscar Israel.

Band 176.
Folge XVII. Band VI.
Mit 13 Tafeln und 13 Textfiguren.



Berlin.
Druck und Verlag von Georg Reimer.
1904.

Inhalt des 176. Bandes.

Drittes Heft (2. Juni).

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 176. (Siebzehnte Folge Bd. VI.) Heft 1.

I.

Über den physiologischen Jodgehalt der Zelle.

Zweite Mitteilung.

(Aus dem Hospital der israelitischen Gemeinde in Budapest.)

Von

Dr. J. Justus,

Ordinarius für Hautkrankheiten.

Wir haben in dieser Arbeit die Absicht einer doppelten Aufgabe zu entsprechen: 1. die in unserer ersten Veröffentlichung[1]) behauptete These durch den qualitativen Nachweis des Jodgehaltes verschiedener Organe zu belegen, ferner durch quantitative Bestimmungen in möglichst zahlreichen Organen den relativen Jodreichtum derselben zur Anschauung zu bringen. In unserer in diesem Archiv erschienenen Arbeit kamen wir zur Schlußfolgerung: ein jeder Zellkern enthält Jod. Dieselbe wurde durch die mikroskopischen Bilder belegt, welche mit Hilfe geeigneter Reagentien das in jedem Kerne enthaltene Jod als gelbes AgJ oder rotes HgJ_2 demonstrierten. Es erhob sich die natürliche Forderung, den Jodgehalt nicht nur mit Hilfe mikroskopischer Reagentien in Schnitten zu demonstrieren, sondern auch mittelst andersartiger, grobchemischer, qualitativer Methoden die Anwesenheit des Elementes zu erweisen.

Ein Referent unseres ersten Artikels gab diesem Wunsche

[1]) Über den physiologischen Jodgehalt der Zelle. Dieses Archiv Bd. 170, 1902.

auch nachdrücklichen Ausdruck.[1]) Es muß der Jodgehalt der Organe nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ nachweisbar sein, falls sie eine solche Menge Jod enthalten, daß dasselbe in jedem Zellkern mikrochemisch demonstrierbar ist. Diese Wünsche sind unbedingt gerechtfertigte, doch wurden selbe teilweise schon vor ihrer Aufstellung erfüllt. Bourcet war es schon gelungen, in mehreren menschlichen und tierischen Organen den Jodgehalt mit Hilfe einer einwandsfreien Methode zu bestimmen. Wir haben diese in unserer ersten Arbeit zitiert, und es erübrigt sich, hier nur die Gründe bekannt zu geben, welche uns veranlaßten, eine andere Methode auszuarbeiten. Bourcets Methode ist umständlich und zeitraubend. Weit schwerer fällt noch ins Gewicht, daß er auf Grund derselben in einigen Organen (Gehirn, Auge, Pankreas) überhaupt kein Jod nachzuweisen vermochte. Da aber unsere mikroskopische Methode in jedem Zellkern Jod erweist, muß das negative Ergebnis als eine Folge der Unzulänglichkeit der Methode Bourcets betrachtet werden.

Unsere Methode zum quantitativen Nachweis des Jodes ist die folgende: Das frische Organ wird mit einer der allgemein gebräuchlichen Küchenmaschinen fein zerkleinert. Man achte darauf, daß die länglichen Streifen, in welche die größeren parenchymatösen Organe zerlegt werden, durch sämtliche Strukturschichten gehen, ferner, daß etwaige härtere Teile, wie Bindegewebe oder Sehnen nicht in der Maschine zurückgehalten werden. Es soll das Gehäcksel die verschiedenen Strukturelemente in dem Verhältnisse, wie sie im Organe vorhanden waren, enthalten, also auch das Blut und die Lymphflüssigkeit. Aus dem so zerkleinerten Organe werden 100 g abgewogen und in die Metallschale, welche zum Schmelzen dient, gegeben. Es sind Nickel- und Eisenschalen verwendbar. Letztere sind viel dauerhafter und auch billiger. Wir gebrauchten eine aus Eisenblech gepreßte 7 cm hohe, am Grunde 4 cm, an der weitesten Stelle 10 cm Durchmesser besitzende Schale. Da manchmal im Eisen Jod enthalten ist, so empfiehlt es sich, in der Schale vorerst Kalium causticum zu schmelzen. Nach längerem Glühen wird die Schmelze mit Wasser weggewaschen

[1]) Schridde: Münchner med. Wochenschrift 1903.

und hiermit auch das etwa gebildete KaJ. Bei den Nickelschalen ist zwar diese Vorsichtsmaßregel erläßlich, doch sind sie bei weitem teurer und viel weniger dauerhaft.

Zum zerkleinerten Organe füge man 100 g analysenreines Kalium causticum. Fast immer genügt das im Organe vorhandene Wasser zur Verflüssigung desselben, im Notfalle gebe man einige Tropfen Wasser hinzu. Man rühre nun gut um und erwärme über einer ganz kleinen Flamme. Die Masse wird allmählich flüssiger, bis sie sich endlich zu einer rotbraunen, leicht beweglichen Flüssigkeit verwandelt. In dieser ist die Möglichkeit gegeben, daß ein jedes Gewebsteilchen mit der Lauge in innigste Berührung komme, da anderen Falles beim Verbrennen Verluste an Jod drohen würden. Nun vergrößere man die Flamme, die Flüssigkeit gerät ins Sieden und muß, da sie überzutreten versucht, die Schale von Zeit zu Zeit von der Flamme entfernt werden. Nach kurzem Sieden verdampft ein Teil des Wassers, und in der dicker und schwärzer gewordenen Masse beginnt das Schmelzen, die Rauchbildung und endlich das Flammen. Nach dem Verbrennen des größeren Teiles bleibt ein Rückstand von glühender Kohle, derselbe wird noch einige Minuten in schwacher Rotglut erhalten. Man neige und wende die Schale über der Flamme, damit auch die an den Seiten haftende Kohle durchgeglüht werde. Doch hüte man sich, über dunkle Rotglut zu erhitzen, da man sonst eines Teils des Jodes verlustig wird. Die Masse der Kohle nimmt auch bei mäßiger Rotglut schnell ab; es ist nicht notwendig, selbe gänzlich zu verbrennen, dies würde auch durch anhaltendes starkes Glühen nur unvollständig zu erreichen sein. Starkes Glühen soll unbedingt vermieden werden. Man kühle nun und fülle die Schale bis zu einem Viertel mit einer Hydrogen-Superoxyd-Lösung. Man benützt das Mercksche Hydrog. superoxyd. medicinale. Sowie die Flüssigkeit mit der Kohle in Berührung kommt, beginnt ein starkes Schäumen, das frei werdende Oxygengas lockert die anhaftenden Kohlenschichten, dieselben sind leicht von der Wand der Schale zu lösen und verwandeln sich alsbald zu einem feinen Schlamme. Nun gießt man noch bis zur Hälfte der Schale destilliertes Wasser zu, erwärmt zum Kochen und erhält einige Minuten im

Sieden. Man läßt hierauf den Kohlenstaub sich absetzen, filtriert durch ein angefeuchtetes Filter. Das Auskochen mit destilliertem Wasser wird mehrere Male wiederholt, um der Kohle möglichst alle löslichen Salze zu entziehen.

Das meistens gelb gefärbte, etwa 500 ccm betragende Filtrat wird unter dem Strahle der Wasserleitung abgekühlt. Nach vollständigem Abkühlen wird unter starkem Umschütteln angesäuert, es entweicht viel Kohlensäure und manchmal auch Schwefelwasserstoff. Das Ansäuern geschehe mit vierfach verdünnter Schwefelsäure bei sorgfältigem Vermeiden jedes Erhitzens. Man muß einen großen Überschuß der Säure hinzufügen, da sonst das Freimachen des Jods nicht gelingt. Man verwende etwa ein Viertel Volumen an verdünnter Säure. Nach erfolgtem Ansäuern füge man 5—10 Tropfen einer konzentrierten (20 p. c.) NaNitrit-Lösung hinzu. Die Flüssigkeit nimmt eine grünliche Farbe an, und schüttelt man sie jetzt mit Benzol, Chloroform oder Äther — also mit einem das freie Jod gut lösenden Mittel, so wird letzteres die charakteristische Farbe der Jodlösung annehmen.

Das Benzol — dessen Benutzung am meisten empfehlenswert ist — zeigt sich nach anhaltendem, kräftigem Schütteln als mehr oder weniger intensiv rot-violett gefärbte Oberschichte. Die Intensität dieser Färbung dient uns zugleich als Maß seines Jodgehaltes.

Die Bestimmung geschieht auf colometrischem Wege wie folgt. Man bereite sich eine Benzol-Jodlösung, die in jedem Kubikzentimeter ein Milligramm Jod enthält. Dies bildet die Stammlösung. 0,1 ccm derselben = 0,0001 J wird auf 10,0 ccm verdünnt. Letztere Lösung enthält daher pro ccm 0,00001 J. Man fülle in einen gut verschließbaren Glascylinder bis etwa zur Hälfte Wasser, säuere dasselbe mit verdünnter Schwefelsäure und überschichte es mit der verdünnten Jodlösung. In einen andern Cylinder von gleichem Durchmesser gieße man das angesäuerte Filtrat und füge 20—100 ccm Benzol hinzu. Setzt man nun das Jod mit NaNitrit-Lösung in Freiheit, so kann man nach andauerndem, kräftigen Schütteln die Intensität der Farbe der beiden Benzol-Jod-Schichten, indem man ein weißes Blatt Papier hinter die Gefäße hält, sehr gut vergleichen.

Die dunkler gefärbte Lösung wird nun so lange mit Benzol verdünnt, bis die Intensität der Färbung genau die gleiche wird. Die verbrauchten ccm Benzol erlauben, die Zahl des Jodgehaltes in Hundertstelmilligrammen zu berechnen.

An einen Umstand, der die Vergleichung der beiden Schichten häufig erschwert, muß hier erinnert werden. Zahlreiche Organe enthalten neben J auch Br. Wird das Filtrat nun übermäßig angesäuert, so setzt Natriumnitrit auch Br in Freiheit und das Benzol erhält einen rotgelben Farbenton. Man soll daher die Flüssigkeit vorsichtig ansäuern; sollte trotzdem der gelbe Stich des Br sich zeigen, so genügt es, ein wenig Natrium-Bicarbonat-Lösung durchs Benzol in das Filtrat zu tropfen; das sogleich beginnende starke Schäumen trägt Teile des Bicarbonates ins Benzol hinauf, und da das Br durch dasselbe eher gebunden wird als das J, kann man die gelbe Nuance zum Schwinden bringen, wogegen die rote noch einige Zeit erhalten bleibt.

Es sei erlaubt zu empfehlen, das Ausschütteln mit Benzol nicht im Cylinder, sondern in einer größeren Kochflasche vorzunehmen und die Flüssigkeit erst nach erfolgtem Umschütteln in den Glascylinder zu füllen. Da die Farbe in kurzer Zeit abblaßt, so ist das Zusammenschütteln von Zeit zu Zeit zu repetieren, sonst erhält man zu kleine Ergebnisse.

Kontrole der Reagentien. Das Kalium causticum wird bezüglich seines Freiseins von J folgendermaßen geprüft. Man löse 50—100 g in dest. Wasser, nach völligem Auskühlen der Lösung säuere man selbe bei sorgfältigem Vermeiden jedes Erwärmens mit diluierter Schwefelsäure, gebe Natriumnitrit hinzu und schüttele mit Benzol. Wir haben diese Probe bei jeder Öffnung einer Kalium causticum-Flasche repetiert. Das von Merck bezogene Präparat war immer jodfrei.

Dieselbe Probe dient auch zur Prüfung der verwendeten Schwefelsäure. Um etwaige Jodsäure zu entdecken, kann man mit schwefliger Säure reduzieren.

Die Prüfung des H_2O_2-Wassers erfolgt nach Zersetzen mit Kalium permanganat und Entfärben des letzteren mit schwefliger Säure.

Wir müssen auf Grund dieser Proben die benutzten Reagentien als frei von J betrachten.

Folgende Tabellen enthalten die Ergebnisse unserer Bestimmungen. Zur Erleichterung der Übersicht sind auch die Durchschnittszahlen für die einzelnen Organe berechnet.

Wir haben zu diesen Tabellen nur noch weniges hinzuzufügen. Den größten Jodgehalt weist die Schilddrüse auf. Hierin stimme ich mit Bourcét überein. An den nach meiner Methode behandelten Schnitten der Thyreoidea erscheint unter dem Mikroskop dieser eminent hohe Jodgehalt nicht erkennbar. Die Kerne färben sich nicht intensiver, als in einem andern Organe, und in dem Follikelinhalt sind auch nur vereinzelte rote bezw. gelbe Klümpchen zu bemerken. Dieser Widerspruch zwischen dem mikroskopischen Bilde und dem durch die Analyse erwiesenen hohen Jodgehalt erfordert eine Erklärung; sie wäre unserer Ansicht gemäß in dem Umstande zu finden, daß die Schilddrüse den größeren Teil ihres Jodes nicht in der Form enthält, nicht in einer solchen chemischen Bindung besitzt, wie die andern Organe. Seit Oswalds[1]) Untersuchungen muß man anerkennen, daß dieses Element im Colloid enthalten ist, also eben im Inneren der Follikel, an der Stelle seinen Sitz hat, wo nach meiner mikrochemischen Methode kein oder nur sehr wenig Jod nachweisbar erscheint. Es ist wohl hier in einer solchen chemischen Verbindung vorhanden, aus welcher es das von mir angewandte Chlor nicht zu vertreiben vermag. Also in einer andersartigen Bindung als in den Kernen der übrigen Organe oder auch der Thyreoidea selbst. Es sei hier betont, daß schon der unverhältnismäßig große Jodreichtum den Gedanken an ein besonderes Bindungsvermögen nahelegt, da sonst das Faktum der Aufspeicherung von Jod nicht gut verständlich wäre.

Bei der quantitativen Analyse, wie sie vorstehend beschrieben, ist der Unterschied in der chemischen Bindungsweise ein irrelevanter, da jene nur nach Zerstören des Organes und Verbrennen desselben erfolgt.

Eine weitere Erklärung macht der negative Jodgehalt des weißen Knochenmarkes nötig. Das weiße Knochenmark ist sehr arm an Zellen, und es ist dies der Grund, daß der wohl

[1]) Dieses Archiv 169. Bd., 1902.

Organe des Kalbes.

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Schilddrüse	20,0	20,0	105,3	
	37,0	40,0		
	57,0	60,0		
Hornsubstanz der Nägel	20,0	20,0	100,0	
Thymus	100,0	60,0	46,8	
	50,0	20,0		
	85,0	30,0		
	235,0	110,0		
Haut mit Haaren .	50,0	15,0	42,9	
	50,0	15,0		
	70,0	25,0		
	40,0	35,0		
	210,0	90,0		
Testikel	50,0	33,0	39,8	
	50,0	25,0		
	100,0	60,0		
	100,0	30,0		
	100,0	30,0		
	100,0	30,0		
	100,0	30,0		
	50,0	21,0		
	650,0	259,0		
Lymphdrüse . . .	10,0	3,3	33,3	
Leber	50,0	10,0	22,0	
	50,0	15,0		
	50,0	10,0		
	50,0	10,0		
	50,0	10,0		
	250,0	55,0		
Mamma	50,0	13,0	22,0	} von einer Milchkuh
	50,0	10,0		
	50,0	10,0		vom Kalbe
	150,0	33,0		
Milz	50,0	5,0	15,0	
	200,0	25,0		
	50,0	5,0		
	100,0	20,0		
	100,0	20,0		
	500,0	75,0		
Lunge	100,0	15,0	15,0	
	100,0	15,0		
	200,0	30,0		

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Niere	100,0	10,0	10,0	
	100,0	10,0		
	200,0	20,0		
Gehirn	143,0	14,0	6,4	
	141,0	14,0		
	300,0	12,5		
	100,0	5,0		
	100,0	5,0		
	75,0	5,0		
	859,0	55,5		
Knochenmark (weiß)	100,0	0,0	0,0	
	100,0	0,0		
	200,0	0,0		

Menschliche Organe.

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Schilddrüse	a) 17,0	210,0	976,0	
	a) 17,0	210,0		
	b) 24,0	120,0		
	b) 24,0	120,0		
	c) 10,5	40,0		
	d) 6,0	160,0		
	e) 6,0	160,0		
	104,5	1020,0		
Leber	d) 50,0	52,0	121,4	
	d) 50,0	52,0		
	e) 50,8	84,0		
	150,8	184,0		
Niere	d) 50,0	48,0	105,3	
	d) 50,0	50,0		
	e) 50,0	60,0		
	150,0	158,0		
	c) 140,0	140,0	100,0	
Magen	h) 132,0	120,0	90,9	
Haut	j) 15,0	10,0	87,9	von der Brust
	j) 31,0	26,0		„ „ Sohle
	i) 36,0	34,0		vom Bauche
	i) 38,0	34,0		„ Rücken
	i) 14,0	17,0		von der Flachhand
	i) 31,0	24,0		„ „ Sohle
	165,0	145,0		

Untersuchtes Organ	Quantität in g	Jodgehalt in $\frac{1}{100}$ mg	Wie viel $\frac{1}{100}$ mg sind in 100 g des Organs enthalten?	Bemerkungen
Haar (Haupt-) . .	58,0	40,0	84,4	von zahlreichen Individuen aus der Barbierstube geholt
	30,0	14,0		
	15,0	14,0		
	15,0	16,0		
	50,0	50,0		
	50,0	50,0		
	218,0	184,0		
Nagel	i) 50,0	4,0	80,0	
Prostata	h) 29,0	20,0	68,9	
Nebenniere	e) 22,0	14,0	63,6	
Lymphdrüse . . .	a) 11,0	6,0	60,0 (?)	
	e) 14,0	Spuren		schwarze, harte Drüsen eines Phthisikers
Milz	d) 50,0	28,0	56,0	
	c) 50,0	28,0		
	100,0	56,0		
Testikel	h) 40,0	20,0	50,0	
Pankreas	f) 28,0	10,0	43,1	
	23,0	11.0		
	51,0	21,0		
Uterus	f) 35,0	20,0	41,3	virginal
	g) 34,0	8,5		
	69,0	28,5		
Lunge	d) 50,0	16,0	32,0	
Gehirn	d) 100,0	20,0	20,0	
	d) 100,0	20.0		
	200,0	40,0		
Dünndarm (oberer Teil)	h) 50,0	6,0	11,9	
	h) 50,6	6,0		
	100,6	12,0		
Fettgewebe (unter der Haut) . . .	j) 26,0	Spuren?	Spuren?	

a) Mann, 43 J. a. Nephritis parenchymat. chr. Ausgebreitete, fast geheilte Lungen und Intestinaltuberkulose.
b) Frau, 20 J. a. Endocarditis ulcerosa.
c) Mädchen, 12 J. a. Caries vertebrae tuberculosa.
d) Frau, 32 J. a. Phthisis pulmonum.
e) „ 30 „ Meningitis basil. tubercul.
f) „ 20 „ Peritonitis tuberculosa.
g) „ 72 „ Arteriosclerosis.
h) Mann, 52 „ Pneumonia, Dysenteria.
i) „ 22 „ Phthisis pulmonum.
j) „ 42 „ „ „

vorhandene, doch äußerst geringe Jodgehalt in 100 g Substanz dem Nachweise entging.

Auffallend ist der Reichtum der Hornsubstanz, den auch Bourcet fand.

Der Jodgehalt beim menschlichen Organe ist im allgemeinen ein viel höherer als beim Kalbe. In der Schilddrüse fanden wir etwa neunmal so viel J als Durchschnittszahl von 7 Bestimmungen, angestellt an 4 Drüsen. Es scheint der Jodgehalt mit dem Alter zuzunehmen; doch wäre noch eine weit größere Anzahl von Bestimmungen hierzu notwendig. Leber und Niere haben eine relativ hohe Jodzahl, besonders im Vergleiche mit dem Kalbe. Haut, Haare, Nägel haben nahestehende, beträchtliche Zahlen. Dagegen ist der Jodgehalt des Magens etwa neunmal so hoch als im unmittelbar benachbarten Dünndarme.

Unsere Schlußfolgerungen sind die folgenden:

In jedem Organ ist Jod qualitativ nachweisbar. Quantitative Bestimmungen ergeben einen sehr verschiedenen Jodreichtum der einzelnen Organe. Der Jodgehalt der Schilddrüse übertrifft, besonders beim Menschen, bei weitem die anderen Organe. Es erscheinen die Hypothesen nicht mehr haltbar, welche eine Erklärung der Funktion der Schilddrüse auf Grund ihres ausschließlichen Jodgehaltes aufbauen.

II.

Versuche über einige Bedingungen der Blutgerinnung, insbesondere über die Specificität der in den Geweben vorhandenen Coaguline.[1])

Von

Leo Loeb.

(Aus dem Patholog. Laboratorium der Mc Gill University, Montreal, Canada.)

In einer früheren Arbeit[2]) fand ich, daß die gerinnungsbeschleunigende Wirkung von Geweben auf Hummerblutplasma

[1]) Diese Untersuchungen wurden mit Unterstützung aus dem Research Fellowship und der Mc Gill University ausgeführt.

[2]) Über die Bedeutung der Blutkörperchen usw. Dieses Archiv Bd. 173; siehe auch Biological Bulletin Mai 1903.

eine specifische ist. Hummermuskel hat einen sehr stark koagulierenden Einfluß, nicht selten wirkt er stärker wie Hummerfibrin. Blutcoagula sowie Gewebe verschiedener Wirbeltiere hingegen waren wirkungslos. Es war danach von Interesse, ähnliche Untersuchungen bei Wirbeltieren anzustellen. Es war dies besonders deswegen wünschenswert, weil bei den unter pathologischen Umständen stattfindenden Gerinnungen der Einfluß des umgebenden Gewebes in Betracht kommen könnte. Wenn nach Unterbindung eines Gefäßes häufig Gerinnung an der Unterbindungsstelle eintritt, so kommen zwei Faktoren in Betracht: 1. der Einfluß der aus der verletzten Gefäßwand extrahierbaren Substanzen, und 2. in dem Blut selbst auftretende Veränderungen, die zur Gerinnung führen mögen. Falls bei entzündlichen Vorgängen, z. B. in dem Peritonaeum, sich fibrinöse Beläge bilden, so kommt 3. außer den beiden oben angegebenen Faktoren noch möglicherweise der Einfluß von Mikroorganismen zur Geltung. Ebenso können auch andere Fremdkörper von Bedeutung werden. Ähnliches gilt für die Bildung eines Schorfes in Wunden. Die Bildung von festen Gerinnungsprodukten gibt den Anlaß zu einer Einwanderung von Bindegewebe, Gefäßen (und auch von Epithel[1]]) in die Coagula und führt zur Organisation des Coagulums und möglicherweise zu Verwachsungen. In ungeronnene Flüssigkeiten findet ein Einwachsen des Gewebes nicht statt.

In folgendem sollen daher die Ergebnisse einiger vergleichender Untersuchungen über die Bedeutung der oben erwähnten drei Faktoren, die bei im Körper stattfindenden Gerinnungen in Betracht kommen, mitgeteilt werden.

I. Einige Beobachtungen über die Blutzellen und Blutplättchen.[2])

1. Im Blute der Arthropoden findet nach dem Ausfließen des Blutes eine Agglutination der Blutkörperchen statt. Fangen

[1]) Über Regeneration des Epithels. Archiv für Entwicklungsmechanik, VI. Bd., 1898. Über das Wachstum des Epithels, Arch. f. Entwicklungsmechanik, XIII. Bd., 1902.

[2]) Ob die Blutplättchen als eine gesonderte Art von Blutzellen oder als Zerfallsprodukte anderer Zellen aufzufassen sind, soll hier vorläufig unentschieden gelassen werden.

wir Gänseblut nach dem von Delezenne angegebenen Verfahren unter Vermeidung der Beimischung von Gewebsbestandteilen zu dem ausfließenden Blute auf, so bleibt dasselbe stundenlang ungeronnen. Untersuchen wir einen Tropfen dieses Blutes auf dem Objektträger, so finden wir hier inmitten der lebhaft fließenden roten Blutkörperchen Häufchen von hämoglobinlosen Zellen, die untereinander agglutinieren und am Boden festkleben. Spült man den Objektträger mit ein wenig 0,8 prozentiger Kochsalzlösung ab, so kann man diese Häufchen von Zellen fast isoliert erhalten. Der Kern einer solchen Zelle ist vielleicht etwas kleiner, als der der roten Blutkörperchen. Er färbt sich tief homogen mit Hämatoxylin. Nur wenig Protoplasma umgibt in regelmäßiger Verteilung diesen Kern. In frischen, nicht fixierten und nicht gefärbten Präparaten kann man zuweilen stärker lichtbrechende Stellen (Körner oder kleine Vacuolen?) in diesen Gebilden erkennen. Diese Zellen entsprechen den Spindeln der Amphibien und in ihrem Verhalten den Blutplättchen der Säugetiere. Centrifugieren wir das ungeronnene Blut sofort nach seiner Entnahme, so findet sich zwischen dem Plasma und den am Boden des Gefäßes liegenden roten Blutkörperchen eine schmale, weiße Zone. Diese letztere Schicht bildet eine zusammenhängende Membran. Sie besteht hauptsächlich aus den oben genannten agglutinierenden Zellen, untermischt mit weißen Blutkörperchen. Fangen wir einige Kubikzentimeter Blut einer decapitierten Taube schnell in 30 ccm einer 0,8prozentigen Natriumchlorid-Lösung auf und centrifugieren wir, so unterbleibt ebenfalls gewöhnlich die Gerinnung für längere Zeit, und wir können diese Zellschicht zur Untersuchung erhalten.

2. Die Blutzellen der Arthropoden können durch mechanische Einwirkungen in fibrilläre Gebilde verwandelt werden. Viele Zellen können in eine Reihe angeordnet und in zusammenhängende Fadensysteme umgewandelt werden. Der Kern bleibt hierbei zuweilen als eine Kugel erhalten oder er wird ebenfalls ausgezogen. Die roten Blutkörperchen der Gans können durch Auflegen eines zweiten Objektträgers auf das auf einem Objektträger befindliche Blut und nachheriges Abziehen dieses Objektträgers ebenfalls ausgezogen werden, wobei die

Zellsubstanz selbst sich in Fasern spalten kann. Auch hier können hintereinander gereihte Zellen in Fasersysteme ausgezogen werden. Die Kernsubstanz wird ebenfalls in Fasern ausgezogen, wie man leicht durch Färbung mit Hämotoxylin und Eosin nachweisen kann. Es werden also auch hier unter der Einwirkung von Zug und Druck Fasern aus Zellen gebildet.[1])

3. Durch Erwärmen des Blutplasmas des Hummers auf 45—50° während einer halben Stunde kann die spontane Gerinnung des Plasmas aufgehoben werden. Nach Zusatz von Hummerfibrin oder Hummermuskel tritt aber dann Gerinnung auf. Fängt man Meerschweinchenblut in auf 56° C erwärmter 0,8prozentiger NaCl-Lösung auf, vermischt sofort Blut und Salzlösung und centrifugiert, so erhält man eine Plasmamischung, die längere Zeit ungerinnbar bleibt. Die Blutlösung wird in einer offenen Schale aufgefangen, so daß sofort Abkühlung eintritt. Etwa 2—3 ccm Blut werden in 35 ccm Salzlösung aufgefangen. Zuweilen tritt während des Centrifugierens Gerinnung ein, falls die ausfließende Blutmenge zu groß war, oder falls das Blut so langsam ausfloß, daß bereits an einer Stelle Gerinnung eingetreten war, bevor das Blut die Salzlösung erreichte. In ähnlicher Weise kann das Blut des Kaninchens, der Katze und der Ratte behandelt werden. Es kommt vor, daß hierbei unter dem Einfluß der erhöhten Temperatur Hämolyse eintritt, gewöhnlich ist das aber nicht oder nur in geringem Grade der Fall.

Wird das Blut für kurze Zeit einer Temperatur von 56 bis 57° ausgesetzt, so bleibt die große Mehrzahl der Blutkörperchen ziemlich gut erhalten. Beim Auffangen in einer auf 59 bis 62° erwärmten Salzlösung hingegen zerfällt eine große Anzahl von roten Blutkörperchen in größere oder kleinere Tropfen. Zuweilen kann man sehen, wie zwei solcher Tropfen von einer Art Membran des Blutkörperchens eingeschlossen werden, mehrere Tropfen verschiedener Größe können auch durch einen Faden verbunden sein. Die Erwärmung scheint demnach die Oberflächenspannung der Zellen zu ändern und wohl auch die

[1]) Dies läßt sich jedoch viel deutlicher an den Blutzellen der Arthropoden nachweisen.

Zellsubstanz flüssiger zu machen. In ähnlicher Weise runden sich die Blutkörperchen der Arthropoden unter dem Einfluß einer erhöhten Temperatur ab. Centrifugieren wir nun dieses auf 56° erwärmte Blut, so bildet sich wieder zwischen Plasma und den roten Blutkörperchen eine dünne, weiße Membran, die der Hauptsache nach aus agglutinierenden Blutplättchen nebst eingeschlossenen weißen Blutkörperchen besteht. Die Blutplättchen adhärieren sowohl untereinander, wie an den weißen Blutzellen. Sie haben meist feine Fortsätze und sind alle von ungefähr derselben Größe. Ihr Durchmesser beträgt unter diesen Bedingungen etwa ein Fünftel desjenigen der roten Blutzellen; sie sind hämoglobinfrei. Sie gleichen in Größe, Gestalt und Verhalten den Plättchen des menschlichen Blutes. Sie kleben am Objektträger fest und können wie die entsprechenden Gebilde des Vogelblutes von den roten Blutzellen durch Abspülen mit Kochsalzlösung getrennt werden. Fixiert man mit Osmiumsäure oder mit absolutem Alkohol, so können sie nachher mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt werden. Sie nehmen hierbei bei stärkerer Färbung mit Hämatoxylin gewöhnlich einen schwach bläulichen Ton an, doch kommt es vor, daß einzelne Plättchen sich mit Eosin färben. Fixiert man die aus Blutplättchen bestehende Membran in Sublimat und färbt sodann die in Paraffin eingebetteten Stückchen, nachdem dünne Schnitte hergestellt waren, in der gewöhnlichen Weise mit Hämatoxylin und Eosin, so nehmen die Blutplättchen eine leicht rote Farbe an. Diese als Blutplättchen gedeuteten Gebilde sind nicht identisch mit den sich bei etwas höherer Temperatur aus den roten Blutkörperchen abschnürenden Tropfen, die von sehr wechselnder Größe sind, sich auf dem Objektträger mit Eosin färben, die nicht agglutinieren und Hämoglobin besitzen. Wurde nicht genügend centrifugiert, so ist nicht selten die Zone des Blutplasmas weißlich gefärbt. Dies ist bedingt durch große Mengen in dem Plasma suspendierter Blutplättchen.

Diese einfache Methode ermöglicht es also, große Mengen von Blutplättchen ohne Zusatz chemisch differenter Substanzen fast rein zu erhalten. *Es ist von Interesse, daß Erwärmen auf 56° die Agglutinierbarkeit der Blutplättchen nicht aufhebt.* Erwärmen auf 56° hebt auch die Aggluti-

nierbarkeit der den Blutplättchen in ihrem Verhalten entsprechenden kernhaltigen Zellen des Vogelblutes nicht auf.

Wir sehen also, daß in dem nicht gerinnenden Gänseblut, wie in dem durch Erwärmen zeitweise ungerinnbar gemachten Meerschweinchenblut eine Agglutination der Blutplättchen (bezw. der im Vogelblut vorhandenen sich entsprechend verhaltenden Zellen) stattfinden kann, ohne daß sich hieran direkt eine Gerinnung des Blutes anschließt. Die Agglutination der Blutplättchen steht also mit dem Gerinnungsprozeß in keinem direkten Zusammenhang.

Die Ähnlichkeit dieser Agglutinationsvorgänge mit der Agglutination der Blutzellen der Arthropoden ist jedoch bemerkenswert.

II.

1. Im weiteren sollen nun Versuche mitgeteilt werden, die eine weitere Ausdehnung der früher von mir in Anschluß an Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes von Arthropoden festgestellte Analogie zwischen dem Verhalten der in den Geweben vorhandenen gerinnungsbeschleunigenden Faktoren und der durch Immunisierung erhaltenen spezifischen Substanzen wie der Agglutinine, Präcipitine und Lysine bezwecken.[1]) Es wurden Versuche an Säugetieren, Vögeln, Reptilien und Amphibien, sowie einige weitere Versuche an Arthropoden angestellt, die es nun ermöglichen, die Specificität der Gewebscoaguline auf verschiedene Tierklassen auszudehnen. Der starke Einfluß gewisser Gewebsextrakte auf die Gerinnung des Blutes ist besonders durch die Untersuchungen Woolridges bekannt geworden. Delezenne[2]) fand sodann, daß, wenn das Blut von Vögeln in Canülen den Adern entnommen wird unter Vermeidung irgendwelchen Kontakts mit der Wunde, dasselbe lange ungeronnen erhalten bleiben kann. Centrifugiert man solches Blut, so kann das Plasma 10 Tage oder länger flüssig bleiben. Wurde das der Canüle entfließende Blut in Gewebsextrakten aufgefangen, so trat sehr schnell Gerinnung ein. Extrakt der Leber eines Vogels erwies sich wirksamer als der Extrakt der Leber eines Säugetieres, welches hierzu benutzt

[1]) Dieses Archiv Bd. 173.

[2]) Archives de Physiologie normale et pathologique. IX, 1897.

wurde. Delezenne deutete diesen Befund dahin, daß Vogelgewebe besonders wirksame Extrakte liefere, um für die geringe Gerinnungsfähigkeit seines Blutes zu kompensieren. Conradi[1]) scheint bei seinen Versuchen über die Wirkung der Ertrakte frischer und autolysierter Organe auf die Gerinnung des Blutes einer etwa vorhandenen specifischen Wirkung keine Aufmerksamkeit geschenkt zu haben.

Letzthin hat sodann Hewlett[2]) gefunden, daß Gänseleberextrakt auf Hundeblut nicht gerinnungsbeschleunigend wirkt, daß hingegen Extrakt von Hundeleber gerinnungsbeschleunigend auf das Blut der Gans wirkt. Er sieht hierin eine Andeutung einer spezifischen Wirkung, ebenso wie ich schon vorher in Anschluß an meine früheren Versuche diese coagulierende Wirkung der Gewebe mit der Wirkung der spezifischen Agglutinine, Präcipitine und Lysine verglichen hatte. Wir werden später sehen, daß die in den Organen des Hundes enthaltenen Coaguline eine schwächere Wirkung auf das Blusplasma der Gans haben, wie die in den Organen eines Vogels enthaltenen.

Die folgenden vergleichenden Untersuchungen über die Wirkung der Coaguline wurden angestellt:

1. Versuche mit Kaninchenblut. Extrakte wurden aus den folgenden Organen und Geweben hergestellt: Muskel und Leber des Kaninchens, der Katze, des Meerschweinchens und der Taube. Das Gewebe wurde unter Zusatz von 0,8procentiger Natriumchloridlösung zerrieben und entweder durch Gaze filtriert oder centrifugiert. Zur Herstellung der Extrakte wurden gleiche Quantitäten der Organe der verschiedenen Tiere verwendet. Es zeigte sich aber, daß die Resultate in gewissen Grenzen unabhängig waren von der Quantität der verarbeiteten Gewebe. Je 4 ccm dieser Extrakte wurden in kleine Reagenzröhrchen gegossen und in jedes Röhrchen sodann 2 ccm Blut, das der Carotis eines Kaninchens mit einer Canüle entnommen

[1]) Hofmeisters Beiträge I.

[2]) Hewlett, Über die Einwirkung des Peptonblutes auf Haemolyse und Bactericidie, Bemerkungen über die Gerinnung des Blutes. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie Bd. 49, 1903 (4. Juni). Diese Arbeit erschien einige Wochen vor meiner im Montreal Medical Journal veröffentlichten zweiten Mitteilung (1. Juli 1903).

wurde, einfließen gelassen. Blut und Extrakt wurden sofort durch Schütteln des Röhrchens gemischt. Es ist hierbei zu beachten, daß das während der Asphyxie dem Tiere entzogene Blut schwerer gerinnt. Zur Kontrolle wurde Blut in mit 4 ccm einer 0,8prozentigen Kochsalzlösung gefüllten Röhrchen aufgefangen, ferner wurden in verschiedenen Versuchen in einzelne Röhrchen Blutgerinnsel und Blutserum der Taube und des Meerschweinchens sowie Blutserum des Kaninchens gebracht. Fünf Versuchsreihen wurden angestellt und eindeutige Resultate erhalten. Die Extrakte von Muskel und Leber des Kaninchens waren am wirksamsten. Alle anderen Gewebsextrakte verursachten nur eine langsamere Gerinnung. Zuweilen war die Gerinnung in den Extrakten der Organe anderer Tiere sogar langsamer als in Natriumchloridlösung. Anders wie die Gewebsextrakte verhielten sich aber die Blutcoagula und Blutsera. Hier konnte bisher ein Unterschied zwischen der Wirksamkeit der von den verschiedenen Tieren herstammenden Substanzen nicht gefunden werden. Sie waren alle sehr wirksam. Die Leber- und Muskelextrakte desselben Tieres waren ungefähr gleich stark. Jedenfalls waren im Vergleich zu den Geweben fernerstehender Tierklassen keine wesentlichen Unterschiede vorhanden.

Als Beispiel möge Versuch V mitgeteilt werden, in dem die Unterschiede nicht so beträchtlich waren, wie in einzelnen anderen Versuchen. Zu diesem Versuch wurden verschiedene Verdünnungen benutzt.

Mischung in Reagenzröhren	Zeit bis zu vollständig. Gerinnung
2 ccm 0,8 p. c. NaCl-Lösung + 1 ccm Kaninchenblut	5 Minuten
4 „ 0,8 „ „ + 2 „ „	10 „
2 „ Kaninchenmuskelextrakt + 3 ccm 0,8 p. c. NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut . . .	sofort
1 „ Kaninchenmuskelextrakt + 3 ccm 0,8 p. c. NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut . . .	sofort
2 „ Kaninchenleberextrakt + 1 ccm . . .	sofort
1 „ Kaninchenleberextrakt + 3 ccm 0,8 p. c. NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut . . .	1 Minute
2 „ Meerschweinchenmuskelextrakt + 1 ccm Kaninchenblut	4 Minuten
1 „ Meerschweinchenmuskelextrakt + 3 ccm „ 0,8 ccm NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut . . .	4 „

Mischung in Reagenzröhren	Zeit bis zu vollständig. Gerinnung.
2 ccm Katzenmuskelextrakt + 1 ccm Kaninchenblut	2 Minuten
1 „ Katzenmuskelextrakt + 3 ccm NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut	2 „
2 „ Katzenleberextrakt + 1 ccm Kaninchenblut	2 „
1 „ Katzenleberextrakt + 3 ccm NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut	2½ „
2 „ Taubenmuskelextrakt + 1 ccm Kaninchenblut	3 „
1 „ Taubenmuskelextrakt + 3 ccm NaCl-Lösung + 2 ccm Kaninchenblut	3 „
2 „ Taubenleberextrakt + 1 ccm Kaninchenblut	3 „
4 „ Taubenblutgerinnsel, in 0,8 p.c. NaCl-Lösung suspendiert, + 2 ccm Kaninchenblut . . . . etwa	1—2 „

2. Versuche mit Vogelblut. Diese Versuche sollen im besonderen nachher besprochen werden. Hier soll nur soviel bemerkt werden, daß es sich zeigte, daß die Gewebe von Gans, Huhn und Taube viel stärker auf das Blutplasma der Gans, das nach Delezennes Methode gewonnen wurde, wirkten als die meisten anderen Gewebe. In diesen Versuchen wurde nicht das Extrakt verschiedener Gewebe benutzt, sondern ein Stück des Organs (bezw. des Gewebes) selbst. Es zeigte sich, daß Unterschiede zwischen den verschiedenen Tieren bestehen. Es wurde in diesen Versuchen die specifische Wirkung der Vogelgewebe festgestellt. Diese Specifität ließ sich hingegen ebenso wenig wie im Fall des Kaninchenblutes für die in den Blutgerinnseln oder in dem Serum des geronnenen Blutes befindlichen Fermente nachweisen.

3. Versuche mit dem Blute von Schildkröten. Zu diesen Versuchen wurden große Schildkröten benutzt. Es wurden 5 Versuche angestellt, die wiederum zeigten, daß das Blut eines Tieres am schnellsten unter dem Einfluß der Gewebsextrakte desselben oder einer nahe verwandten Tierart coaguliert. In diesen Versuchen gerann das in Extrakten von Schildkrötenmuskel und Schildkrötenleber aufgefangene Blut bei weitem am schnellsten. In einem Versuch waren allerdings die Unterschiede nicht so deutlich, wie in allen andern; in diesem war eine etwas kleinere Schildkröte benutzt worden, und das Blut floß aus den durchschnittenen Halsadern des Tieres nur sehr langsam

heraus. Wir können annehmen, daß die mangelhafte Technik in dem einen Versuch die Unterschiede weniger deutlich hervortreten ließ. Leber und Muskel der Schildkröte, der Taube, des Kaninchens und des Meerschweinchens wurden versucht, und zur Kontrolle eine 0,8prozentige Natriumchlorid-Lösung. Je 1 ccm des Blutes, welches aus dem durchschnittenen Halse ausfloß, wurden in 2 ccm verschiedener Extrakte aufgefangen.

Versuch I sei als Beispiel angeführt.

In 4 Reagensröhrchen gefüllt mit je 2 ccm von Schildkrötenmuskel- und Schildkrötenleberextrakt, Gerinnung des Schildkrötenblutes nach 4 Min.

In einem Reagensröhrchen gefüllt mit Kaninchenmuskelextract nach 10 Min., in einem zweiten nach 12 Min.

In Taubenleberextrakt; nach 10 Min. in dem einen, nach 18 Min. in dem zweiten Röhrchen.

In dem Röhrchen mit Taubenmuskel, Kaninchenleberextrakt und in 0,8 p. c. NaCl Lösung war nach 20 Min. noch keine Gerinnung eingetreten.

Versuche mit Froschblut. Sehr große Frösche („Bullfrogs“) wurden zu diesen Versuchen verwandt. Das Blut wurde gewonnen durch Durchschneiden der ventralen Seite des Tieres an der Grenze zwischen Brust und Hals. Je ½ ccm des schnell herausströmenden Blutes wurden in 1 ccm der Extrakte von Muskel und Leber von Frosch, Kaninchen, Taube und des Muskels des Meerschweinchen, sowie in 0,8 p. c. Natriumchlorid-Lösung aufgefangen. Sieben Versuche wurden angestellt; dieselben ergaben übereinstimmende Resultate. Extrakte von Froschgeweben waren bei weitem am wirksamsten; Leber- und Muskelextrakte der verschiedenen Tierarten zeigten keine wesentlichen Unterschiede.

Versuch V.

1 ccm 0,8 p.c. NaCl.Lösung + ½ ccm Froschblut 4½ Minuten.

1 ccm Froschleberextrakt + ½ ccm Froschblut 1½ Minuten.

1 ccm Taubenleberextrakt + ½ ccm Froschblut noch flüssig nach 15 Minuten.

1 ccm Kaninchenleberextrakt + ½ ccm Froschblut noch flüssig nach 15 Minuten.

1 ccm Froschleberextrakt + ½ ccm Froschblut 1½ Minuten.

Versuche mit Arthropodenblut.

Es wurden die früheren Befunde ausgedehnt und nachgewiesen, daß die verschiedenen Gewebe und auch die verschiedenen Blutcoagula von Wirbeltieren ohne Einfluß auf die Gerinnung des Arthropodenblutes ist. Die Spezifizität erstreckt sich also in diesem Falle nicht nur auf die Gewebscoagula, sondern auch auf die in den Blutcoagulis enthaltenen Fermente, während, wie wir oben sahen, und wie wir noch weiter sehen werden, eine solche scharfe Spezifizität zwischen den in den Blutcoagulis der Wirbeltiere enthaltenen Fermenten nicht besteht. Weitere Untersuchungen, über die später berichtet werden soll, zeigen innerhalb der wirbellosen ebenfalls eine Spezifizität der Gewebscoaguline.

2. Nachdem nun so die Spezifizität der Gewebscoaguline festgestellt war, wurden Versuche angestellt, um die Frage zu entscheiden, ob quantitative Unterschiede in der Wirkung der von verschiedenen anderen Species herrührenden Gewebe auf ein bestimmtes Blut beständen. Zu diesen Versuchen wurde das Blutplasma der Gans benutzt.[1]) Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß je 3 ccm des nach der Methode von Delezenne gewonnenen Gänseplasmas in flache Schälchen gebracht wurde. In die Mitte des Schälchens wurde ein Stück desjenigen Gewebes gelegt, dessen Einfluß auf die Gerinnung untersucht werden sollte. Hierbei ergab sich nun in Übereineinstimmung mit den früheren Untersuchungen am Arthropodenblute, daß die Coagulation direkt um das eingelegte Stück begann, und dann allmählich dem Boden des Schälchens entlang nach der Peripherie fortschritt. Also auch hier zeigte es sich, daß die die Gerinnung hervorrufenden Substanzen imstande sind, durch das gelatinöse Coagulum zu dringen. Doch kam es wohl, wenn auch selten, vor, daß die Gerinnung in der Peripherie begann. Es schien mir dies dann einzutreten, wenn das Gewebestück ausgewaschen war und vielleicht das anhaftende Wasser die gerinnungsbewirkende Substanz in die Peripherie führte, oder wenn das Blutplasma schon ohnehin

[1]) Für freundliche Unterstützung bei einer Anzahl der zu diesen Versuchen nötigen Operationen an Tieren bin ich Herrn Prof. Halsey und Herrn Dr. Morrow zu großem Danke verpflichtet.

der Gerinnung nahe war, Dies ist jedoch nicht sicher. Das Blutplasma wurde meist in 10 p. c. Verdünnung mit 0,8 p. c. NaCl. Lösung benutzt, doch wurden gewöhnlich auch einzelne Versuche mit unverdünntem Plasma und in Verdünnungen von 1 Teil Blutplasma in 5, 15, 20 und 20 Teilen der Mischung mit 0,8 p. c. NaCl. Lösung angestellt. Während bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung (direktes Auffangen des Blutes in den Gewebsextrakten) die Gerinnung sehr schnell eintritt und daher ein genauer quantitativer Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen nicht spezifisch wirksamen Extrakte sehr schwierig ist, schreitet bei der oben angegebenen Versuchsweise die Gerinnung so langsam fort, daß annäherungsweise quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Extrakte festgestellt werden können, vorausgesetzt, daß dieselbe Menge Plasma, gleichgroße Schälchen und ein gleichgroßes Stück des Gewebes benutzt wird. Doch können nur die mit demselben Plasma angestellten Versuche untereinander verglichen werden, da das von verschiedenen Individuen herrührende Plasma in seiner Coagulationsfähigkeit etwas variiert, was wahrscheinlich durch Unterschiede in seinem Gehalte an Fibrinogen bedingt ist, während hingegen die relative Stärke der in den Geweben verschiedener Tiere enthaltenen Fermente im wesentlichen immer erkennbar ist.

Es zeigte sich nun, daß I. Unterschiede bestehen in der Stärke der von verschiedenen Tierarten herrührenden Gewebe. Vergleichen wir Leber und Muskel der verschiedenen Tierarten, so finden wir Gans, Huhn und Taube am wirksamsten. Ein beträchtlicher Unterschied in der Wirksamkeit der Gewebe dieser drei Tiere auf das Plasma der Gans konnte bisher nicht festgestellt werden. Außerordentlich viel schwächer wirken Muskel und Leber des Meerschweinchens und Kaninchens. Führt, wie das häufig der Fall war, ein Stück Muskel der Taube, die am häufigsten zu diesen Versuchen benutzt wurde, Gerinnung des Plasmas der Gans in 2—3 Stunden herbei, so braucht der Muskel des Meerschweinchens hierzu nicht selten 1—2 Tage. Trat in dem Plasma einer anderen Gans unter dem Einfluß des Taubenmuskels völlige Gerinnung erst nach 12 Stunden ein, so war der Meerschweinchenmuskel gewöhn-

lich völlig wirkungslos. Etwas stärker wie der Muskel des Meerschweinchens, aber doch recht schwach, wirkt gewöhnlich der Muskel und die Leber des Frosches. Verursachte Taubenmuskel völlige Gerinnung in 1—4 Stunden, so bewirkte Froschmuskel dieselbe Wirkung in etwa 16—24 Stunden. Viel stärker wirksam und dem Vogelgewebe an Stärke fast gleich sind Muskel und Leber von Katzen und Hunden. Zu diesen Versuchen werden hauptsächlich ganz junge Katzen benutzt. Die Gewebe von drei Hunden und zwei Katzen wurden geprüft. Der Muskel der Katze erwies sich annähernd, aber nicht ganz so wirksam wie der Muskel der Taube. In zwei Fällen waren die Gewebe zweier Hunde noch etwas schwächer, wie der Muskel der Katzen. In einem Fall war der Muskel eines Hundes ebenso kräftig wirksam, wie der Muskel der Taube. Umgekehrt sind, wie ganz kürzlich Hewlett[1]) fand, Extrakte von Vogelgeweben ganz oder fast wirkungslos gegenüber dem Blut von Hunden, während wie bekannt, Extrakte von Geweben des Hundes einen stark beschleunigenden Einfluß auf die Gerinnung des Hundeblutes haben. Wir sehen also auch hier, daß die Gewebe einer Tierspecies sich anders verhalten gegenüber dem Blute ihrer eigenen und verwandten Arten, wie gegenüber dem Blute fernerstehender Tiere.

Es bestehen nun aber neben diesen spezifischen Substanzen auch nicht spezifische gerinnungsbeschleunigende. Wittes Pepton enthält einen solchen Stoff gegenüber dem Blutplasma der Gans. Aber auch in Geweben befinden sich solche Substanzen. Während, wie wir sahen, die bisher geprüften Gewebe und Blutcoagula der Wirbeltiere (auch das für die Gans sehr wirksame Coagulum der Hundelymphe) auf das Blutplasma des Hummers ohne Wirkung sind, sind Gewebe wirbelloser Tiere nicht ohne Einfluß auf das Plasma der Gans. Muskel und Fibrin des Hummers verursachte mehrmals Gerinnung in 18—20 Stunden, während allerdings Taubenmuskel in solchen Fällen in wenigen Stunden wirkte. Viel kräftiger wirkte aber der Muskel von verschiedenen Krebsen. Dieser mag sogar schneller Gerinnung bewirken wie Taubenmuskel. Auch Muskelstücke von Fischen,

[1]) Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie 1903.

wie vom Flunder, können kräftig wirken, wenn diese auch nicht so aktiv waren, wie Taubenmuskel.

Gewöhnlich wurden mehrere Einschnitte in ein Stück gemacht, bevor es in ein Blutplasma gelegt wurde, um etwaige Ungleichheiten verschiedener Stücke, die dadurch bedingt sein mochten, daß Bindegewebsfasern an einer Seite das Gewebe bedeckte, zu beseitigen. Die relative Stärke der verschiedenen Stücke wurde durch Zerschneiden gewöhnlich nicht beeinflußt. Doch kam es zuweilen vor, daß Zerschneiden in viele Stücke ein Gewebe, zum Beispiel ein Stück Froschleber wirksamer machte. Ausnahmsweise kam es auch vor, daß Meerschweinchenmuskel ziemlich wirksam war. In einigen Fällen wurden Muskelstücke des Frosches und des Meerschweinchens in flüssiger Luft gefroren und dann in kleinste Stücke zerstoßen und dem Blutplasma zugesetzt, um eine schnelle Extraktion aller gerinnungsbeschleunigenden Substanzen zu ermöglichen. Mehreremals wurde dadurch die Wirksamkeit des Muskels erhöht. Doch konnte auch in solchen Fällen Meerschweinchenmuskel fast ganz unwirksam sein. Taubenmuskel, welcher in dieser Weise behandelt war, gewann nicht an gerinnungsbeschleunigender Stärke. Alle diese Versuche verursachten also gewisse Variationen in der gerinnungserregenden Kraft der verschiedenen Substanzen, aber sogar in diesen modifizierten Versuchen trat meistens die spezifische Wirkung der Vogelgewebe deutlich hervor. In einem Versuche wurde Extrakt aus den nach Frieren in flüssiger Luft zerstoßenen Geweben hergestellt. Auch hier war Taubenmuskelextrakt sehr wirksam, Meerschweinchenmuskelextrakt ganz unwirksam.

Die Größe der verschiedenen Gewebsstücke ist von Bedeutung. Größere Stücke wirken stärker, wie kleine. Doch kann dieser Faktor gewöhnlich nicht die charakteristischen Unterschiede zwischen den Geweben verschiedener Tiere verdecken. Auswaschen der Gewebe beseitigt ihre Wirkung nicht. Auch Zerkleinern ausgewaschener Stücke bringt keine wesentliche Veränderung in der Reihenfolge der Gewebe verschiedener Tiere hervor, falls im übrigen gleiche Bedingungen in bezug auf die Lagerung der Stücke (im Centrum des Schäl-

chens) eingehalten werden. Doch wurde in einem Falle die Wirksamkeit von Froschmuskel durch Zerkleinern des in flüssiger Luft gefrorenen Muskels beträchtlich erhöht.

In einem Versuch wurden statt der Gewebestücke selbst, mit 0,8 p. c. NaCl. Lösung unter Chloroformzusatz hergestellter Extrakt verschiedener Gewebe in gleichen Verhältnissen mit dem Plasma der Gans gemischt. Der Extrakt von Taubenmuskel war sehr wirksam, der des Meerschweinchens war wirkungslos. Extrakte von verschiedenen Blutcoagulis waren wirksam. Auch die durch Auswaschen des Taubenmuskels mit 0,8 p. c. NaCl. Lösung erhaltene Flüssigkeit ist imstande, Gerinnung zu bewirken. Ein kleines Stück Taubenmuskel, das mehreremale in frischem Plasma der Gans Gerinnung bewirkt hat, kann noch 2—3 Tage nach dem Ausschneiden aus dem Tierkörper in Blutplasma von neuem Gerinnung hervorrufen, ohne merklich an Kraft verloren zu haben.

Es wurden auch mehrere vergleichende Versuche mit ausgewaschenen Stücken von Blutgefäßen des Meerschweinchens einerseits und der Taube und Gans andererseits angestellt.[1]) Während letztere sehr wirksam waren, waren erstere völlig unwirksam. Also dieselben spezifischen Unterschiede, die sich in der Wirksamkeit des Muskels und der Leber zeigen, bestehen auch in der Wirksamkeit der verletzten Blutgefäßwand. Auch ein Stück des Peritonaeums des Meerschweinchens mit dem anliegenden Muskelgewebe erwies sich unfähig, im Verlaufe eines Tages Gerinnung des Gänseplasmas zu bewirken. Es kommen nur selten größere Variationen in der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung verschiedener Gewebe vor. So wurde einmal beobachtet, daß der Muskel des Meerschweinchens am ersten Tage in dem Plasma des Gänseblutes voll-

[1]) Diese Versuche wurden ausgeführt, von dem Gedanken geleitet, daß aus dem Blutgefäßendothel sich vielleicht gerinnungshemmende Stoffe extrahieren lassen möchten. In einer nach Abschluß dieser Arbeit mir zugänglich gewordenen Veröffentlichung (Zieglers Beiträge 1903) glaubt Gutzky bei einer anderen Versuchsanordnung imstande zu sein, solche gerinnungshemmende Wirkung nachzuweisen. Jedenfalls ergibt sich aus den hier mitgeteilten Versuchen, daß sein Schluß, daß zertrümmerte Gewebsteile qualitativ anders wirken, wie nicht zertrümmerte, in dieser allgemeinen Fassung nicht zutreffend ist.

ständig ohne Wirkung war, aber am zweiten Tage in dem Schälchen schnell Gerinnung hervorrief. Die Leber des Meerschweinchens war in diesem Falle ohne Wirkung. In einem anderen Falle bewirkte ein Stück des Muskels des Meerschweinchens in wenigen Stunden Gerinnung; doch war auch in diesem Fall Taubenmuskel kräftiger. Wahrscheinlich kommen zuweilen sehr starke Ansammlungen gerinnungserregender Stoffe in verschiedenen Geweben vor. Solche Fälle sind aber nicht häufig.

Vergleichen wir die Wirkung verschiedener Gewebe derselben Tierart, so finden wir gewisse Variationen; aber im allgemeinen sind die typischen Unterschiede zwtschen den verschiedenen Tierarten in verschiedenen Geweben vorhanden. In der Mehrzahl der Fälle war wohl der Muskel der Taube etwas stärker wirksam, wie die Leber der Taube. Zuweilen war die Leber wirksamer. Die Leber des Frosches war meistens, aber nicht immer wirksamer wie Froschmuskel. Zweimal war der Muskel des Hundes wirksamer als die Hundeleber, einmal bestand das umgekehrte Verhältnis. Auch beim Meerschweinchen sind meist Leber und Muskel gleich schwach in ihrer Wirkung. Zerschnittene Lymphdrüsen des Meerschweinchens waren gewöhnlich wirksamer als Muskel und Leber und Gefäßwand desselben Tieres. In einem Falle waren sie sogar so wirksam wie Taubenmuskel. Auch Eier des Frosches erwiesen sich wirksam. In den beiden letzten Fällen sind wohl besondere gerinnungerregende Substanzen, deren Wirkung nicht auf bestimmte Tierarten beschränkt ist, vorhanden. Im allgemeinen aber ist die Wirkung verschiedener Organe derselben Tierart von ähnlicher relativer Größe.

Vergleichen wir nun die Wirksamkeit der Blutcoagula oder des Fibrins verschiedener Tiere untereinander, indem wir dieselbe Versuchsanordnung anwenden, wie in dem Falle der Gewebsstücke, so finden wir im Gegensatz zu den Geweben, daß hier eine Spezifizität nicht nachweisbar ist. Wir finden Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Blutcoagula, aber eine bestimmte Beziehung des Blutcoagulums einer bestimmten Tierspecies zu dem eigenen Blute oder zu dem einer verwandten Tierart ließ sich nicht erkennen. So

bringen, so ist die Wirkung eine geringe. Mit centrifugierten und darauf mit normaler Salzlösung gewaschenen roten Blutkörperchen der Gans trat gewöhnlich im Verlauf von 2—3 Tagen überhaupt keine Gerinnung ein. Sogar vorher im Mörser zerstoßene rote Blutkörperchen waren unwirksam. Wurde eine Mischung von Blutplättchen und weißen Blutkörperchen dem Blutplasma zugesetzt, so war meist eine gewisse Beschleunigung der Gerinnung bemerkbar: doch war dieselbe nur geringfügig im Vergleich zu der Beschleunigung, welche durch Gewebe eines Vogels oder durch Blutcoagula bewirkt wurde. So trat in einem Falle unter solchen Umstanden Coagulation nach 1¾ Tagen ein, in einem anderen Falle war sogar der Zusatz von einem Gemisch von weißen und roten Blutzellen der Gans, die in einem anderen Schälchen beginnende Gerinnung des unverdünnten Plasmas bewirkt hatten, ohne Wirkung auf das verdünnte Plasma. Auch Zusatz von einigen Tropfen Blutserum der Gans zu 3 ccm Blutplasma war in einem Versuch wirkungslos. In diesen Fällen sind die Blutzellen nicht in dem Plasma verteilt, wie dies in dem uncentrifugierten Blut der Fall ist, und ferner wirken sie nicht auf unverdünntes Plasma. Die Wirksamkeit der in den verschiedenen Geweben vorhandenen Coaguline hängt in bestimmter Weise von der Concentration des Gänseplasmas ab, oder genauer wahrscheinlich von der Concentration des in dem Plasma enthaltenen Fibrinogens. Die in den Geweben enthaltenen Coaguline verlieren ihre Wirksamkeit. wenn das Plasma stärker wie 1 : 15 verdünnt ist. Eine Verdünnung von einem Teil Plasma mit 14 Teilen 0,8 NaCl. Lösung verhindert schon gewöhnlich ihre Wirkung. Sie sind wirksam bei einer 10 p. c. Verdünnung des Plasmas. Gleichzeitiger Zusatz von Muskelstücken und Blutserum erhöhte in einem Versuch die Gerinnung des verdünnten Gänseplasmas nicht.

Das Optimum der Wirksamkeit findet sich bei dem Plasma verschiedener Gänse bei verschiedenen Verdünnungsgraden. In der Mehrzahl der Fälle koaguliert ein unverdünntes Plasma schneller und vollständiger, wie ein durch 9 Teile einer 0,8 p. c. NaCl.-Lösung verdünntes. Doch war das Verhältnis in einer Anzahl der Fälle gerade umgekehrt. Das verdünnte Plasma gerann schneller und vollständiger, wie das unverdünnte. Es kam vor,

daß, während in dem verdünnten Plasma unter dem Einfluß eines Stückes Taubenmuskels eine schnelle und vollständige Gerinnung eintrat, in dem unverdünnten Plasma ein gleiches Stück Muskel völlig wirkungslos war, oder daß sehr bald, nachdem sich in dem unverdünnten Plasma ein Coagulum um das Muskelstück gebildet hatte, die weitere Coagulation unterblieb. In solchen Fällen war vermutlich die Konzentration des Fibrinogens in dem Plasma eine sehr bedeutend größere. Wahrscheinlich analoge Verhältnisse finden sich auch bei gewissen Immunisationsreaktionen, indem durch eine Vermehrung der präzipitablen Substanz über ein Optimum hinaus die Präzipitinbildung verringert oder ganz aufgehoben wird. Andererseits zeigte ein Stück des schwachwirkenden Meerschweinchenmuskels auch in unverdünntem Plasma nur eine geringe Wirkung.

Die Wirkungsbreite der verschiedenen Blutcoagula liegt in weiteren Grenzen. Dieselben sind gewöhnlich noch bei einer Verdünnung von 1 Teil Plasma mit 29 Teilen 0,8 p. c NaCl.-Lösung wirksam, wenn auch bei den stärksten Verdünnungsgraden das sich bildende Coagulum nunmehr ein ganz lockeres ist. Bei einer noch stärkeren Verdünnung werden auch die Blutcoagula unwirksam. Wir finden also, daß, während bei geringen Verdünnungsgraden der Taubenmuskel gewöhnlich stärker oder ebenso wirksam ist wie das Blutcoagulum der Taube, bei höheren Verdünnungen das Blutcoagulum noch wirksam ist, der Muskel oder die Leber aber vollständig wirkungslos sind.

Es wurde oben angegeben, daß, wenn das Blut von verschiedenen Säugetieren in einem Überschuß von auf 56—57 Grad erwärmter 0,8 p. c. NaCl.-Lösung aufgefangen und dann zentrifugiert wird, dasselbe längere Zeit nicht gerinnt. Fängt man etwa 2—3 ccm Blut des schnell ausströmenden Blutes des Meerschweinchens in 35—40 ccm der NaCl.-Lösung auf, so unterbleibt die spontane Coagulation meist 20 Stunden oder länger. Doch kam es vor, daß auch in einem solchen Falle nach 6 Stunden spontane Coagulation eintrat. 3 ccm Meerschweinchenblut in 15 ccm der auf 63—64 Grad erwärmten Salzlösung aufgefangen, gerann nach einer halben Stunde. 4 cmm Meerschweinchenblut in 17 ccm der auf 60 Grad er-

wärmten NaCl.-Lösung aufgefangen, gerann während des Zentrifugierens. 5 ccm Meerschweinchenblut in 35 ccm auf 56 Grad erwärmter 8 p. c. NaCl.-Lösung aufgefangen, gerinnt ebenfalls während des Zentrifugierens. Dieselbe Menge Blut in 35 ccm auf 59—60° erwärmter NaCl.-Lösung aufgefangen, gerinnt 20 Minuten später. Taubenblut in einer Verdünnung von 2 ccm : 35 ccm 0,8 p. c. NaCl.-Lösung bleibt gewöhnlich längere Zeit ungeronnen, auch wenn die NaCl.-Lösung vorher nicht erwärmt war, falls das Blut schnell ausfließt und während des Ausfließens nicht mit Blutgerinnsel in Berührung kommt. Derartiges Plasma von Säugetier- oder Vogelblut kann nun zu ähnlichen Versuchen benutzt werden, wie das nach Delezennes Methode gewonnene Plasma der Gans. Unter diesen Umständen ist jedoch das Plasma mehr als zehnfach verdünnt und wir finden daher ähnliche Verhältnisse, wie bei dem mehr als zehnfach verdünnten Plasma der Gans. Wir finden, daß in der Regel die solchem Plasma zugesetzten Blutcoagula verschiedener Tiere schnell den Beginn der Coagulation veranlassen, daß aber gewöhnlich die Muskelstücke verschiedener Tiere (auch die derselben Tierspezies angehörigen) wirkungslos sind. Doch ist das Verhalten derartig verdünnten Blutplasmas keineswegs so konstant, wie das des nach Delezennes Methode aufgefangenen Gänseplasmas. Jenes Plasma ist in einem sehr labilen Zustand und ist oft nahe der spontanen Gerinnung. Zusatz von Fremdkörpern, z. B. einer größeren Menge pulverisierter Kohle, hat daher gewöhnlich einen deutlich beschleunigenden Einfluß auf seine Gerinnung. In solchen Fällen, wo Kohle wirkt, sind dann auch andere Gewebe oft wirksam, wie Leber der Taube oder des Frosches, oder auch Leber des Meerschweinchens. Doch kommen Fälle vor, wo Kohle unwirksam ist, die Blutcoagula jedoch wirksam sind. Es ist nun bemerkenswert, daß, obwohl solches Plasma gewöhnlich leicht gerinnt, in den meisten Fällen Muskel ohne Wirkung war. Nur wenige Ausnahmen kamen vor. Wurde derartig verdünntes und erwärmtes oder nur verdünntes Blut (Taube) nicht zentrifugiert, so trat auch hier meist viel schnellere Gerinnung ein, wie nach vorherigem Zentrifugieren. Auch wenn bald, z. B. nach einigen Stunden spontane Coagulation eintrat, beschleunigte gewöhnlich die Anwesenheit von Blut-

coagulum oder Kohle den Beginn der Gerinnung und bestimmte die Stelle, an der Fibrin sich zuerst ablagerte. Trat die Gerinnung schon sehr schnell, z. B. nach 20 Minuten spontan ein, so konnte auch dann gewöhnlich der Einfluß des Coagulums oder einer größeren Menge Kohle nachgewiesen werden. Das aus dem schnell gerinnenden Blutplasma, welches sich in flachen Schälchen ohne Zusatz von Coagulum oder Kohle befand, sich bildende Coagulum klebte nach der Gerinnung an den Boden des Schälchens fest. War aber vor der Gerinnung Kohle oder ein Blutcoagulum in das Schälchen gelegt worden, so klebte das sich schnell bildende Coagulum gewöhnlich nicht an dem Boden des Schälchens fest, sondern in diesem Falle bildete das Blutcoagulum oder die Kohle das Gerinnungszentrum, mit dem allein das sich bildende Coagulum in festem Zusammenhang sich befand. Ähnliche Beobachtungen konnten auch an dem Plasma der Gans gemacht werden. Inwiefern derartige Umstände unter pathologischen Bedingungen von Bedeutung werden können, das soll später besprochen werden.

Falls Lösungen von Wittes Pepton (Albumosen) in den Kreislauf des Hundes oder der Katze injiciert werden, so wird die spontane Blutgerinnung aufgehoben. Setzt man in vitro 1 ccm oder auch nur 6 Tropfen einer 10—12 p. c. Lösung von Wittes Pepton zu 3 ccm einer 10 p. c. Lösung des Blutplasmas der Gans, so findet eine deutliche Beschleunigung der Gerinnung statt. Nach dem Ablauf der ersten Stunde bilden sich oft Fäden, und später erfolgt gewöhnlich eine Coagulation des gesamten Plasmas. Die Wirkung einer derartigen Albumosenlösung ist gewöhnlich schwächer wie der Zusatz von Vogelmuskel oder Blutcoagulum, ist aber meist stärker wie der Zusatz von Froschmuskel. Die Zeit, in der das Pepton wirksam ist, ist in dem Blutplasma verschiedener Gänse verschieden. Gerinnt das Plasma nach dem Zusatz anderer Agentien nur sehr langsam, so kann Wittes Pepton ganz unwirksam sein. Hier wirkt also Pepton auf das Blutplasma ohne Vermittlung der Leukocyten. Von einigen Forschern war angenommen worden, daß Pepton durch Zerstörung der Leukocyten wirke. Auf das Plasma des Hummerblutes wirkt Pepton, wie ich früher

zeigte,[1]) stark gerinnungshemmend. Es ist nun von Interesse, daß beide Wirkungen hauptsächlich Wittes Pepton zukommen, während das von Merck hergestellte Pepton fast ohne Wirkung ist. Es beschleunigt die Gerinnung des Gänseplasmas entweder nicht oder in viel geringerem Maße wie Wittes Pepton und hebt andererseits auch nicht die Gerinnung des Hummerblutes auf.

Nur einmal war eine Ausnahme vorhanden, indem Mercks Pepton die Gerinnung des Gänseplasmas beschleunigte, Wittes Pepton jedoch nicht. Auf das stark verdünnte, nach der oben angegebenen Methode bereitete Blutplasma des Meerschweinchens oder des Vogels wirkt Wittes Pepton ebenfalls gerinnungsbeschleunigend; doch wirkt auch hier oft Mercks Pepton, letzteres jedoch gewöhnlich nur dann, wenn indifferente Stoffe verschiedener Art eine schnelle Gerinnung bewirken, also das Blutplasma der spontanen Gerinnung sehr nahe ist.

Werden Lösungen von $CaCl_2$ in verschiedener Konzentration dem Gänseplasma zugesetzt, so findet eine Beschleunigung der Gerinnung im Laufe der nächsten 2—3 Tage nicht statt. Wenn 1 ccm einer 28 p. c. Harnstofflösung zu 4 ccm Hummerplasma zugesetzt wird, findet eine beträchtliche Verlangsamung der Gerinnung statt. Auf das Blutplasma der Gans schien Harnstorff keine spezifische Wirkung auszuüben.

Es wurde bereits oben wiederholt auf die bekannte gerinnungsbeschleunigende Wirkung von chemisch inerten Fremdkörpern hingewiesen. Das Blutplasma der verschiedenen Tierarten verhielt sich nicht gleichartig Fremdkörpern gegenüber. Auch ist die Wirkung verschiedener Fremdkörper verschieden. Auf das nach Delezennes Methode gewonnene zehnfach verdünnte Blutplasma der Gans wirken Fremdkörper immer bedeutend schwächer wie Vogelmuskel oder ein Stück Blutcoagulum. Eine geringe Menge pulverisierter Holzkohle hat meistens im Laufe der nächsten Tage überhaupt keinen Einfluß auf die Gerinnung. Auch der Zusatz von sehr viel Kohle hat gewöhnlich keinen sehr starken Einfluß. In einem Falle erfolgte hierauf z. B. erst nach zwei Tagen Gerinnung. Auch der Zusatz von Kohle nebst einem Stück Agar, in der Form, in der er als Nähr-

[1]) Dieses Archiv, Bd. 173.

medium für Bakterien benutzt wird, hat gewöhnlich keinen merklichen Einfluß auf die Gerinnung. Stärker wirken aber Substanzen, die Wasser aufnehmen, wie Filtrierpapier und ein Stück des trockenen, käuflichen Agars. Bei gleichzeitigem Zusatz von Filtrierpapier und Kohle kann schon nach 3¾ Stunden ein wenig Gerinnung vorhanden und nach etwa 16 Stunden völlige Gerinnung eingetreten sein. In einem anderen Falle war zu dieser Zeit erst die Hälfte des Plasmas geronnen. Die Einwirkung ist hier also viel geringer, als die des Vogelmuskels und der Blutcoagula. Bei dem sehr verdünnten, vorher erwärmten Blutplasma des Meerschweinchens hingegen ist die Einwirkung von einer größeren Menge Kohle eine stärkere als beim Blutplasma der Gans. Hier kann die Wirkung der Kohle ebenso stark sein, als die des Blutcoagulums. Es hat also bei dem der spontanen Gerinnung nahen Blutplasma des Meerschweinchens der Muskel des Meerschweinchens oder der Taube gewöhnlich keine Wirkung, der chemisch indifferente Fremdkörper kann kräftiger wirken, obwohl doch auch wahrscheinlich beim Meerschweinchen, ebenso wie bei anderen hierauf untersuchten Tieren, der eigene Muskel spezifisch gerinnungsbeschleunigende Substanzen besitzt. Diese sind jedoch in der hier angewandten Verdünnung des Plasmas nicht wirksam. Beim Hummer waren alle bisher angewandten Fremdkörper völlig außer Stande, eine Gerinnungsbeschleunigung zu bewirken.

Die Unterschiede, die sich in dem Verhalten des Hummerblutplasmas und dem Blutplasma der Gans in Bezug auf die Wirkung des Peptons und der Fremdkörper ergaben, legten es nahe, auch ihr Verhalten gegen Blutegelextrakt zu prüfen. Der Extrakt wurde in der Weise hergestellt, daß die Köpfe einiger Blutegel durch Frieren in flüssiger Luft zu einer fein pulverisierbaren Masse umgewandelt wurden. Das erhaltene Pulver wurde sodann in 0,7 p. c. NaCl.-Lösung unter Cloroformzusatz extrahiert. 4—7 Tropfen dieses Extraktes verhinderten die Coagulation von 3 ccm des Blutplasmas der Gans, auch wenn demselben ein Stück Taubenmuskel oder ein Stück Blutcoagulum zugesetzt waren. Wurde die gleiche oder eine größere Menge von Blutegelextrakt zu 4 ccm Hummerplasma, welchem Hummermuskel oder Hummerfibrin beigefügt waren, hinzuge-

setzt, so war dieselbe nicht imstande, die Coagulation zu verhindern. In einigen Versuchen wurde der Extrakt mit dem Hummerplasma gemischt und vor dem Zusatz des Muskels oder des Fibrins ½ Stunde stehen gelassen. Auch dann war der Extrakt nicht imstande, die Coagulation aufzuheben. Zuweilen trat hierbei jedoch eine leichte Abnahme in der Menge des gebildeten Coagulums ein. Diese war aber in aller Wahrscheinlichkeit nicht die Folge eines spezifischen Einflusses des Extraktes, sondern wurde wohl durch schnelle Zunahme der Fäulnis in dem Hummerplasma veranlaßt, welche unter dem Einfluß des Blutegelextraktes nebst den darin suspendierten Teilen der Blutegelköpfe bald eintrat.

Es sei hier kurz über einige Versuche berichtet, die unternommen wurden, um zu bestimmen, ob Blutplasma oder die in dem Blutcoagulum (Fibrin des Hummers) enthaltenen Gerinnung erregenden Substanzen durch die Temperatur der flüssigen Luft in Bezug auf ihr Verhalten bei der Gerinnung verändert würden.[1])

Hummerblut, welches direkt nach dem Ausfließen aus dem Tiere in einem in flüssiger Luft befindlichen Reagenzröhrchen aufgefangen wurde und 25 Minuten darin belassen wurde, bildete nach dem Auftauen eine geronnene, gelatinöse Masse. Hummermuskel und Hummerfibrin hatten, wenn sie ebenso lange einer solchen Temperatur ausgesetzt worden waren, nicht an gerinnungserregender Wirksamkeit verloren. Dasselbe Resultat wurde in einem anderen Versuch erhalten, in dem Hummerplasma und Hummerfibrin einzeln ½ Stunde lang in flüssiger Luft belassen wurden. In ähnlicher Weise verlor Blutplasma der Gans, nachdem dasselbe 40 Minuten lang in flüssiger Luft gewesen war, nicht an Gerinnungsfähigkeit. Nach dem Auftauen gerann es schnell auf Zusatz eines Stückes des Muskels eines Huhnes. Ebenso wenig verlor das Blutcoagulum der Gans merklich an Wirksamkeit durch 40 Minuten langes Verweilen in flüssiger Luft. In ähnlicher Weise ist es bereits für proteolytische Fermente bekannt, daß ihre Wirksamkeit durch die Temperatur der flüssigen Luft nicht aufgehoben wird.

[1]) Herr Prof. Cox und Herr Prof. Rutherford überließen mir in freundlicher Weise die zu diesen Versuchen nötige flüssige Luft.

Nur einmal wurde gefunden, daß Blutcoagulum des Meerschweinchens, nachdem es bei der Temperatur der flüssigen Luft zerstoßen war, nachher völlig unfähig war, im Blutplasma der Gans Gerinnung hervorzurufen. Es ist schwierig, eine solche Ausnahme zu erklären.

Die Tatsache, daß das Blutplasma der Gans für längere Zeit ungeronnen erhalten werden kann, macht es möglich, den Einfluß von Bakterien auf die Gerinnung des Blutes in vitro zu untersuchen. Solche Versuche wurden begonnen, und hier seien kurz einige der bisher erhaltenen Resultate mitgeteilt. Es ergab sich, daß bei Mischung von verdünntem Blutplasma der Gans mit Bouillonkulturen (mit oder ohne Zusatz von Pepton zur Bouillon) in gewissen Proportionen verschiedene Bakterien konstante Unterschiede in ihrem Einfluß auf die Gerinnung des Plasmas zeigen. Unter den bisher untersuchten Bakterien zeigte der Staphylococcus pyogenes aureus bei weitem den größten Einfluß auf die Gerinnung. 6—10 Tropfen einer Bouillonkultur führten gewöhnlich in 4—6 Stunden die Gerinnung von 3 ccm 10 p. c. Gänseplasma herbei. Der Bacillus Diphtheriae, Bacillus Xerosis, Bacillus Typhi, Bacillus Tuberculosis und der Streptococcus pyogenes erwiesen sich ohne bemerkenswertes Coagulationsvermögen. Hierbei muß aber in Betracht gezogen werden, daß bisher nur schwache Streptococcuskulturen verwendet werden konnten, und daß der Bacillus Tuberculosis nur in Form einer Suspension einer Glycerinagarkultur in 0,8 p. c. NaCl.-Lösung verwendet wurde. Bouillonkulturen werden vielleicht ein anderes Resultat ergeben. Der Bacillus Pyocyaneus, Bacillus Prodigiosus und Bacillus Coli haben eine merklich schwächere Wirkung wie der Staphylococcus. Sie übertreffen jedoch die vorher genannte Gruppe von Organismen. Diese Wirkung der Bakterien ist nicht eine einfache Fremdkörperwirkung, die Menge der verwandten Bakterien ist nicht der wesentlicke Faktor. Auch die Reaktion der Flüssigkeit kann durch Kontrollversuche als Ursache der Gerinnungsbeschleunigung ausgeschlossen werden. Sterilisieren der Staphylococcuskultur im Autoklaven vernichtet oder schwächt wesentlich ihre gerinnungsbeschleunigende Wirkung. Wahrscheinlich sind gelöste Stoffwechselprodukte der Bakterien die Ursache ihrer Wirkung auf die Coagulation des Plasmas.

Das zu diesem Versuch verwandte Blutplasma gerann langsam; dennoch ist der verschiedene Einfluß verschiedener Tierarten deutlich erkennbar.

III. Aus diesen Versuchen können wir folgern, daß in den Geweben verschiedener Tierarten spezifische coagulierende Substanzen vorhanden sind, welche stärker auf das eigene Blut wirken, als auf das Blut anderer Tiere. Es ist eine relative, nicht eine absolute Stärke der Wirkung, welche die verschiedenen Coaguline unterscheidet. Es könnte absolut ein Gewebe eines Tieres stärker auf das Blut eines fremden Tieres wirken, als die eigenen Gewebe dieses Tieres, ohne daß dies der oben angegebenen Schlußfolgerung widersprechen müßte, falls nur das Gewebe des zweiten Tieres stärker auf sein eigenes Blut wirkt, als auf das einer anderen Tierklasse, und falls das Gewebe des ersten Tieres noch stärker auf das Blut seiner eigenen Species wirkt, wie auf das Blut der zweiten Species. Nun wurde aber soweit kein Gewebe gefunden, welches stärker auf das Blut einer zweiten Tierklasse wirkt, wie der Muskel dieser Tierklasse selbst. Wie weit diese Specificität geht, wird noch im einzelnen näher zu bestimmen sein. Wir sahen, daß Gewebe des Meerschweinchens, welches eine dem Kaninchen verwandte Species darstellt, schwächer auf Kaninchenblut wirkt, als Kaninchengewebe. Umgekehrt sahen wir, daß ein Unterschied in der Wirkung zwischen den Geweben verschiedener Vogelgewebe auf die Gerinnung des Plasmas der Gans soweit nicht gefunden wurde[1]. Allerdings war die Methode, die in beiden Versuchen verwandt wurde, verschieden.

Es bestehen nun neben diesen specifischen andere, nicht oder weniger spezifische Substanzen, welche Coagulation bewirken. Eine solche Substanz ist z. B. Wittes Pepton gegenüber dem Blutplasma der Gans. Ähnliche Stoffe werden aber auch in Geweben gefunden, z. B. in den Muskeln gewisser Crustaceen (Krebsmuskel). Wir sahen, daß der Muskel von Callinectus hastatus eine starke Wirkung auf das Plasma der Gans hatte.

[1] Weitere Versuche zeigten, daß, wie zwischen verschiedenen Vögeln, so auch zwischen manchen Säugetieren eine Specificität sich nicht nachweisen läßt.

Eine Specificität konnten wir nicht feststellen in Bezug auf die in den Blutcoagulis enthaltenen Fermente. Wir finden gewisse Unterschiede in der Stärke der Wirkung derselben, aber diese Unterschiede waren nicht specifisch in dem Sinne, wie es die Gewebe waren. Eine solche Specificität könnte vielleicht doch bestehen, aber sie ist möglicherweise verdeckt durch die Anwesenheit zahlreicher nicht spezifischer Fermente, oder die Verschiedenheit in der Menge der etwa in Blutcoagulis vorhandenen spezifischen Fermente könnte deren Anwesenheit verdecken. Eine Specificität der Blutcoagula tritt jedoch in ihrem Verhalten gegenüber dem Blutplasma des Hummers hervor, dem gegenüber die von Wirbeltieren herrührenden Coagula unwirksam sind. Die Verschiedenheit des Hummerfibrinogens von dem der Wirbeltiere wird auch dadurch dargetan, daß sowohl Wittes Pepton, wie Blutegelextrakt und Fremdkörper auf Hummerblutplasma anders wirken, als auf Wirbeltierblutplasma. Mercks Pepton ist in beiden Fällen fast unwirksam.

Daß die Verschiedenheit in der Wirkung der Blutcoagula und der Gewebe auf einer etwa vorhandenen, verschieden starken Diffundierbarkeit der coagulierenden Fermente beruht, kann deswegen ausgeschlossen werden, weil Organe mit ganz verschiedener Textur, wie Muskeln und Leber, beide die spezifische Wirkung erkennen lassen, und ferner, weil in der Umgebung der verschiedenen Blutcoagula gewöhnlich etwas Serum auftrat und kleine, losgelöste Partikel von Coagula sich befanden, aus denen die Fermente leicht hervordringen können, und endlich, weil die spezifische Wirkung auch in Organextrakten zutage trat.

Diese Verschiedenheit in der Wirkung der Blutcoagula einerseits und der Gewebestücke andererseits schließt auch die Möglichkeit aus, daß in den Gewebestücken oder in den Extrakten vorhandene Spuren von Blut die Ursache der spezifischen, coagulierenden Wirkung ist.

Diese Verschiedenheit tritt auch zutage in dem für die Blutcoagula und die Gewebsstücke verschiedenen Verdünnungsmaximum. Schwieriger ist es, die in den Geweben vorhandene Lymphe als die Trägerin der spezifischen Substanzen auszuschließen. Die folgenden Tatsachen sprechen gegen diese Be-

deutung der Lymphe: 1. Sorgfältiges Auswaschen eines Stückes Taubenmuskel verringert dessen Wirksamkeit nicht wesentlich.

2. Lymphe des Ductus thoracicus des Hundes wirkt gerade so stark coagulierend, wie dessen Blut. Wahrscheinlich gilt dieselbe Beziehung auch für andere Tiere. Wir sahen aber, daß in der Mehrzahl der Fälle Taubenmuskel ebenso stark oder oft sogar stärker wirkte, als ein gleich großes Stück Blutcoagulum der Taube, obwohl in dem Muskel nur sehr wenig Lymphe vorhanden gewesen sein kann. Es dürften daher in dem Muskel selbst vorhandene Stoffe die Ursache der Gerinnungsbeschleunigung sein. 3. Beim Hummer ist nur eine Art zirkulierender Körperflüssigkeit bekannt, und diese kann hier als Ursache der Wirkung des Hummermuskels ausgeschlossen werden, da kleine, möglicherweise dem Hummer anhaftende Spuren von Blut nicht imstande sind, eine der Wirkung des Hummermuskels vergleichbare Wirkung auszuüben. Hier muß also der Muskel selbst die gerinnungserregenden Substanzen enthalten.

Es liegt nach den Untersuchungen von Pekelharing nahe, diese gerinnungserregenden Substanzen in den Nucleoproteiden der verschiedenen Organe zu suchen, und wir müßten deshalb eine spezifische Struktur für die in den Geweben einer Tierart vorhandenen Nucleoproteide annehmen. In der Terminologie der Ehrlichschen Theorie würden sie eine spezifische haptophore Gruppe in Bezug auf das Fibrinogen ihres eigenen Blutes besitzen. Wir müßten dann aber annehmen, daß außerdem noch andere, weniger spezifische, haptophore Gruppen dieser Nucleoproteide vorhanden sind, welche mit den Fibrinogenen gewisser näher verwandter, nicht aber mit denen entfernter Tierklassen (z. B. der Wirbellosen im Falle der Gewebe von Wirbeltieren) in Verbindung treten können.

Diese Erwägungen legen die große Ähnlichkeit dieser natürlich vorkommenden Gewebscoaguline mit den durch künstliche Immunisierung erzeugten Substanzen, den Agglutininen, Präcipitinen, Lysinen nahe, und man darf wohl vermuten, daß auch diese Stoffe auf eine ähnliche Weise entstehen, nämlich durch Autoimmunisation, indem die in dem Körper vorhandenen Fibrinogene unter gewissen Umständen spezifisch auf sie

einwirkende Substanzen in den Geweben produzieren oder auch, daß die in den Geweben vorhandenen Substanzen spezifisch sie bindende Fibrinogene schaffen. Die Frage nach dem Ursprung dieser Substanzen ist auch deshalb von großem Interesse, weil sie anscheinend spezifisch adaptierte Schutzmittel sind, die eine jede Tierklasse erworben haben muß und welche am besten geeignet sind, die Verblutung zu verhindern, indem sie gerade die Gerinnung des Blutes der eigenen Tierart am schnellsten bewirken. Falls diese gerinnungsbeschleunigende Wirkung Geweben der verschiedensten Tiere in nicht spezifischer Weise zukäme, läge kein derartiges Problem vor.[1])

In Bezug auf die Thrombose und die Bildung fibrinösen Exsudates können wir aus den mitgeteilten Versuchen folgende Schlüsse ziehen: Nach Entfernung des Endothels werden aus den Geweben spezifisch gerinnungserregend wirkende Substanzen extrahiert. Infolge dessen scheidet sich ein in colloidaler Lösung gehaltenes Fibrinogen als Fibrin aus, und zwar, wie bei dem Versuche in vitro, in dichter Apposition zu dem Gewebe. Wir können wohl annehmen, daß hier dieselben Vorgänge im Körper wie im Versuch außerhalb des Körpers stattfinden. Es wäre allerdings die Beobachtung von Baumgarten[2]) in Berücksichtigung zu ziehen, der zufolge Gefäße unterbunden werden können, ohne daß eine Gerinnung eintreten muß; jedoch wurde in diesen Fällen voraussichtlich an der Unterbindungsstelle das verletzte Endothel vor der Berührung mit dem Blute bewahrt. Daß aus den Endothelzellen gerinnunghemmende Substanzen extrahiert werden können, ließ sich in den oben mitgeteilten Versuchen nicht nachweisen. Falls solche Substanzen wirklich aus dem Endothel extrahiert würden, wäre es schwierig zu verstehen, warum dieselben nicht hinreichend sein sollten, die Bildung einer Fibrinablagerung an einer kleinen, des Endothels beraubten Stelle

[1]) Spezifische Substanzen anderer Art scheinen auch bei der Autolyse der Organe tätig zu sein (Jacoby), und auch in anderen Fällen, wie bei der Wirkung der Antioxydase, die nach den Untersuchungen von Czapek unter gewissen Umständen die weitere Oxydation der Homogentissinwirkung verhindert.

[2]) v. Baumgarten, Über die Schicksale des Blutes in doppelt unterbundenen Gefäßstrecken. Verhandlungen der deutschen Patholog. Gesellschaft, 1902.

zu verhindern, während doch auf dem Epicard z. B. sich beobachten läßt, daß ein Verlust des Endothels mit der Abscheidung von Fibrin verbunden ist, obwohl das benachbarte Endothel wohl erhalten ist und fähig wäre, gerinnungshemmende Stoffe zu produzieren. Die Bedeutung des Endothels ist möglicherweise lediglich eine passive, dasselbe bietet der fibrinogenhaltigen Flüssigkeit eine glatte Fläche dar, die, ähnlich wie Öl, das Blut flüssig erhält, und ferner verhindert dasselbe das Eindringen spezifischer, in den unterliegenden Geweben vorhandener, die Gerinnung bewirkender Substanzen. Über diese Fragen müssen weitere Versuche über das Verhalten fibrinogenhaltiger Flüssigkeiten im Tiere angestellt werden. Die Tatsache, daß Berührung mit den Geweben den Niederschlag von Fibrin bewirkt, schließt aber nicht aus, daß auch Agglutination Thrombose verursachen kann. Wir sahen, daß eine Agglutination der Blutplättchen[1]) im Blute der Gans und im erwärmten und verdünnten Blute von Säugetieren stattfinden kann, ganz unabhängig von der Blutgerinnung. Umgekehrt sahen wir, daß rote und weiße Blutkörper und Blutplättchen der Gans entweder gar keinen oder nur einen geringen Einfluß auf die Gerinnung des verdünnten Plasmas der Gans haben. Wir sehen also, daß obwohl gewöhnlich, nachdem das Blut den Körper verlassen hat, sowohl eine Agglutination der Blutplättchen als auch eine Gerinnung des Blutes eintritt, diese beiden Vorgänge doch nicht in direkter Verbindung stehen. Die Bedingungen, unter denen diese beiden Vorgänge stattfinden, sind nicht dieselben. Es dürfte sich darum handeln, die Bedingungen für die Agglutinationserscheinungen einerseits und für die Gerinnung des Blutplasmas andrerseits gesondert zu untersuchen. Wenn wir die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen heranziehen wollen, so erkennen wir die Verschiedenheit der beiden hier in Betracht kommenden Vorgänge in klarer Weise im Blute der Arthropoden. Hier lassen sich die Bedingungen der Gerinnung eines Fibrinogens ganz gesondert von dem zweiten

[1]) Ob, wie Arnold und Schwalbe annehmen, die Blutplättchen hauptsächlich Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen darstellen, mag hier unerörtert bleiben, da die Versuche, über welche hier berichtet wird, dadurch nicht berührt werden.

nach dem Ausfließen des Blutes aus dem Körper stattfindenden Vorgang, der Agglutination der Blutzellen, prüfen. Eine solche gesonderte Prüfung läßt sich hier um so leichter anstellen, als, wie weitere Untersuchungen ergaben,[1]) bei einzelnen Arthropoden der erste Faktor, die Gerinnung eines Fibrinogens, ganz wegfallen kann, und die oft massige sog. Blutgerinnung lediglich in einer Agglutination der Blutzellen besteht. Bei den Arthropoden sehen wir deutlich, daß ein Teil der Bedingungen, welche die Gerinnung des Fibrinogens einerseits und die Agglutination der Blutzellen einerseits herbeiführen, verschieden sind, obwohl beide Veränderungen nach dem Herausfließen des Blutes eintreten. Führen wir in die Bluträume eines Limulus einen Faden ein, so bildet sich ein Thrombus. Dieser Thrombus besteht lediglich aus agglutinierten Blutzellen. Hier läßt sich auch deutlich nachweisen, daß die Blutzellen außerhalb des Körpers weich und dehnbar werden, und daß die Klebrigkeit des Zellprotoplasmas die Agglutination völlig erklärt, ohne Annahme eines sie einhüllenden Fibrins, das bei gewissen Tieren vollständig fehlt.

In Bezug auf Fremdkörperwirkung fanden wir, daß das Blut verschiedener Tiere sich nicht gleich gegen Fremdkörper verhält. Das Blutplasma der Gans wurde durch Fremdkörper in seiner Gerinnung beschleunigt. Gewisse Fremdkörper scheinen stärker zu wirken, als andere. Das Plasma des stärker verdünnten, bei 56° aufgefangenen Säugetierblutes wurde jedoch meistens, in Anbetracht seiner stärkeren Verdünnung, relativ stärker durch Fremdkörper beeinflußt, als das Plasma der Gans. Das Blutplasma des Hummers wird durch Fremdkörper nicht beinflußt.

Wir finden ferner, daß die Bedeutung verschiedener Bakterien für die Gerinnung der fibrinogenhaltigen Flüssigkeiten sehr verschieden ist. Unter den bisher untersuchten Bakterien fanden wir eine specifische Einwirkung des Staphylokokkus pyogenes aureus. Auf der anderen Seite war z. B. Bacillus Typhi unwirksam. Die Wirkung von Bakterien kommt in Be-

[1]) Hierüber soll an anderer Stelle eingehender berichtet werden. Vergleiche „Über die Coagulation des Blutes einiger Arthropoden.“ Hofmeisters Beiträge Jan. 1904.

tracht bei der Infektion von serösen Höhlen, Gefäßen und Schleimhäuten, aber vielleicht auch in den Bindegewebsinterstitien. Eine coagulierende Wirkung gewisser Bakterien, welche bei acuten Entzündungen eitererregend wirken, würde insbesondere bei chronischen Entzündungen in Betracht zu ziehen sein.

Die Coagulation vorher flüssiger Substanzen wird in ihren Folgen zum Teil dadurch von großer Bedeutung, daß das Bindegewebe und Blutgefäße, welche gewöhnlich nicht in Flüssigkeiten einziehen, in feste Coagula einwachsen und so möglicherweise Verwachsungen herbeiführen können. Gewöhnlich wird diese Wirkung des Fibrins auf wachsende Zellen als eine chemotropische betrachtet. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß das Fibrin chemisch anziehend auf die Zelle wirke, das Fibrinogen aber anders wirken sollte. Es liegt näher, hier eine Äußerung der Contactreizbarkeit anzunehmen. Es ist daher für die Einwanderung des Bindegewebes von Bedeutung, daß das Coagulum sich in fester Verbindung mit dem unterliegenden Gewebe befindet. Wir fanden nun, daß, wenn die Gerinnung des Blutplasmas langsam stattfand, dasselbe fest an der unterliegenden Fläche des Schälchens haftete. Fand aber die Gerinnung sehr schnell statt und war gleichzeitig ein die Gerinnung beschleunigender Körper in dem Plasma suspendiert, so war das Coagulum in mehreren Fällen nur mit dem in der Flüssigkeit befindlichen, die Gerinnung erregenden Körper in fester Verbindung, nicht aber mit der Fläche des Schälchens.

In analoger Weise würde im Tierkörper in Fällen, in denen die Gerinnung langsam stattfindet oder in denen die die Gerinnung erregenden Stoffe fest an der Unterlage haften, das Coagulum in festem Zusammenhang mit der Unterlage sein und demzufolge würde wohl eine Organisation desselben durch Bindegewebe stattfinden, in dem Falle aber einer sehr schnellen Coagulation um einen mit der Unterlage nicht fest verbundenen Körper würde das Coagulum frei bleiben und eine Organisation desselben würde wahrscheinlich nicht stattfinden.

Zusammenfassung.

1. Die Agglutination der Blutplättchen und vermutlich auch anderer körperlicher Bestandteile des Blutes und die Aus-

scheidung von Fibrin sind zwei von einander nicht direkt abhängige Vorgänge. Wie in dem Blute einiger wirbelloser Tiere nach dem Ausfließen des Blutes aus dem Tierkörper, unabhängig von der Gerinnung einer fibrinogenen Substanz eine Agglutination der Blutzellen stattfindet, und wie bei Limulus der Thrombus um einen in die Blutlymphräume eingeführten Fremdkörper aus agglutinierten Blutzellen besteht, so dürfte wahrscheinlich auch bei Wirbeltieren eine Agglutination körperlicher Elemente des Blutes unabhängig von der Ausscheidung des Fibrins bei der Thrombose in Beiracht kommen.

2, Durch kurzes Erwärmen auf 56 Grad wird die Agglutination der Blutplättchen des Meerschweinchens und anderer Tiere nicht aufgehoben, wohl aber bleibt das Blutplasma dieser Tiere unter diesen Umständen längere Zeit ungeronnen, falls das Blut in bestimmtem Verhältnis mit 0,8 p. c. NaCl. Lösung gemischt wird. Auf Zusatz eines Stückes Blutcoagulum zum Plasma tritt jedoch bald Gerinnung auf.

3. Die Einwirkung der Gewebe auf die Bildung des Fibrins ist eine specifische; die Gewebe eines jeden bisher untersuchten Tieres hatten eine stärker gerinnungserregende Wirkung auf das Blut oder Blutplasma eines Tieres derselben oder einer nahe verwandten Art, wie auf das einer anderen Species.

4. Diese spezifische Gerinnungsbeschleunigung läßt sich sowohl bei Einwirkung von künstlich bereiteten Gewebsextrakten wie (bei Versuchen mit Vogelblut) bei Verwendung der Organstücke selber nachweisen. Ausgeschnittene Stücke von Gefäßwänden wirkten nicht wesentlich verschieden von Muskel und Leber; sie hatten ebenfalls einen specifisch gerinnungsbeschleunigenden Einfluß. Es ließ sich bei der hier angewandten Versuchsweise das Vorhandensein gerinnungshemmender Substanzen in den Endothelzellen nicht nachweisen.

5. Wie beim Blutplasma des Hummers läßt sich auch beim Plasma der Gans eine Gerinnung derselben durch bloße Berührung mit den Geweben bestimmter Tiere hervorrufen; auch hier erweist sich der Einfluß der Gewebe gewöhnlich zuerst als ein lokaler und breitet sich dann allmählich nach der Peripherie zu aus, wobei die die Gerinnung bewirkenden Substanzen durch das Coagulum hindurchdiffundieren müssen.

6. Es läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen, daß die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Gewebe durch die in denselben enthaltene Lymphe bedingt ist.

7. Eine spezifische Beeinflussung der Gerinnung durch Blutcoagula ließ sich unter Wirbeltieren nicht nachweisen. Doch sind die Blutcoagula von Wirbeltieren ohne Einfluß auf das Hummerblut.

8. Die verschiedenen Blutzellen der Gans haben eine viel geringere gerinnungsbeschleunigende Wirkung auf das Blutplasma der Gans als Gewebsstücke eines Vogels oder wie Blutcoagula.

9. Das Maximum der Verdünnung des Gänseplasmas, bei der die Gewebscoaguline noch wirksam sind, liegt zwischen 1 : 10 und 1 : 15. Das Verdünnungsoptimum ist verschieden in dem Blut verschiedener Gänse. Das Maximum der Verdünnung für die in den Blutcoagulis enthaltenen Fermente liegt merklich höher, obwohl bei geringeren Verdünnungsgraden das Gewebe eines Vogels sich als wirksamer erwiesen haben mochte, als das Blutcoagulum. Dieser Umstand, sowie das Fehlen einer specifischen Wirkung der Blutcoagula macht es wahrscheinlich, daß die in den Blutcoagulis und die in den Geweben enthaltenen gerinnungsbeschleunigenden Substanzen nicht identisch sind.

10. Das aus in flachen Schälchen befindlichem, verdünntem Blutplasma sich bildende Coagulum klebt gewöhnlich an dem Boden des Schälchens fest. Befindet sich jedoch in dem Blutplasma eine gerinnungserregende Substanz suspendiert und findet die Gerinnung relativ schnell statt, so ist das Gerinnsel gewöhnlich nicht an der Unterlage befestigt. Dieser Umstand dürfte von Bedeutung sein für das Schicksal eines im Körper sich bildenden Coagulums, welches organisiert werden kann, falls es der Unterlage adhäriert.

11. Ebenso wie Wirbeltiercoagulum auf Hummerblut ohne Wirkung ist, so haben auch Wittes Pepton, Blutegelextrakt und Fremdkörper in vitro auf das Blut der Vögel einerseits und auf das Hummerblut andererseits eine verschiedene Wirkung. Wenn das Blutplasma der Gans oder des Hummers 30 Minuten lang der Temperatur der flüssigen Luft ausgesetzt

wird, so büßen sie an Gerinnungsfähigkeit nicht ein. Ebensowenig wird die Wirksamkeit der in Blutcoagulis enthaltenen Gerinnung erregenden Fermente durch diese Temperatur merklich verringert.

12. Verschiedene Bakterien haben einen bestimmten, für die einzelnen Arten verschiedenen Einfluß auf die Blutgerinnung in vitro. Unter den bisher untersuchten zeigte der Staphylokokkus pyogenes aureus die bei weitem stärkste gerinnungsbeschleunigende Wirkung.

III.

Über die klinische Bedeutung der wichtigsten morphologischen Veränderungen an den roten Blutkörperchen.

(Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg.)

Von

Dr. O. Boellke,

Assistenzarzt.

(Hierzu Tafel I.)

Seitdem durch fortgesetzte Studien vornehmlich der letzten drei Jahrzehnte die Haematologie als ein wichtiger Zweig der klinischen Medizin gebührend gwürdigt ist und das Interesse der Forscher mehr und mehr auf sich gezogen hat, sind in einer großen Menge von Publikationen die dunkleren, strittigen Fragen auf diesem Gebiete erörtert und auch teilweise klargelegt worden. Eine Reihe von wichtigen, vor allen histologischen Veränderungen harrt aber trotzdem noch einer definitiven, einwandsfreien Erklärung. Dies ist um so weniger zu verwundern, als man es ja mit einem flüssigen, in steter Bewegung befindlichen Gewebe zu tun hat, dessen einzelne morphologische Elemente dem Untersucher so gut wie immer nur weit entfernt von ihrer Matrix und ihrem Zerfallsort zu Gesichte kommen. Da auf diese Weise der genetische Übergang, der bei histologischen Studien gerade so nötig ist, verloren geht, so hat die beweisende Kraft der gefundenen Bilder stets eine mehr oder weniger hochgradige Be-

einträchtigung erfahren, die am besten durch fortlaufende große Untersuchungsreihen und systematische Bearbeitung eines großen Materials eingeschränkt, bezw. ausgeschaltet werden kann. Nur auf diese Weise sind wohl die Verwirrungen, die über die genetischen Auffassungen einiger wichtiger Punkte der Haematologie durch die Beobachtung und Beurteilung einzelner, ja oft sogar eines Falles hineingetragen sind, zu vermeiden.

Von diesem Gesichtspunkte sind die nachstehenden Beobachtungen in einem Zeitraume von mehr als zwei Jahren an dem gesamten großen Krankenmateriale des städtischen Krankenhauses zu Charlottenburg gesammelt worden.

Zur Untersuchung kamen alle Fälle von Anaemie, die erfahrungsgemäß oder mutmaßlich Blutveränderungen bieten konnten. Von allen Kranken, bei denen, kurz gesagt, „positiver Blutbefund" erhoben war, wurden systematich in bestimmten, möglichst kurzen Intervallen womöglich täglich Blutpräparate angefertigt, sodaß auf diese Weise eine dauernde Kontrolle der Veränderungen stattfinden mußte. Großer Wert wurde bei allen Untersuchungen dem jedesmaligen klinischen Befunde beigelegt. Durch diesen dauernden Vergleich zwischen dem bei der Beurteilung der Blutbefunde von manchen Autoren außer Acht gelassenen, aber doch so ungemein wichtigen klinischen Befunde und den histologischen Blutveränderungen sind einzelne strittige Punkte der Klärung weiter zugeführt worden, oder es ist wenigstens die Möglichkeit gewonnen worden, auf Grund des so untersuchten großen Krankenmaterials die pathologischen Blutbefunde von bestimmten Gesichtspunkten aus zu überblicken und dementsprechend zu rubrizieren. In Anwendung kamen nebeneinander, — um durch Färbung bedingte Eindeutigkeiten zu vermeiden, — stets verschiedene Färbemethoden, in der Hauptsache Loeffler-Methylenblau-, Ziemann-Romanowski, Ehrlichs Triacidgemisch, Pyronin-Methylgrün und Methylenblau-Eosin. Fixiert wurde in 99,8 p. c. Alkohol und in Hitze, ohne daß daneben die wichtige Untersuchung der frischen Präparate vernachlässigt worden wäre.

Zur weiteren Klarstellung und auch zwecks Nachprüfung einiger pathologischer Befunde ist auch das Tierexperiment

mit herangezogen worden, doch wurden diese experimentell gewonnenen Resultate nur zur Unterstützung der Beurteilung gleichartiger Veränderungen beim Menschen verwertet; nie wurde aus später zu erörternden Gründen umgekehrt vom Tierexperiment ein Schluß auf eventuelle gleiche Veränderungen des menschlischen Blutes gemacht.

Bei allen diesen größtenteils histologischen Untersuchungen habe ich außerdem, um den so wichtigen Überblick über den Gesamtzustand des Blutes nicht zu verlieren, stets, soweit es nötig war, das spezifische Gewicht, das Verhältnis von Blutrot und Serum, den Haemoglobingehalt und die Zahl der einzelnen morphologischen Elemente bestimmt. Dieser dauernde Vergleich zwischen den physikalischen, chemischen und histologischen Befunden ist meiner Ansicht nach unerläßlich zur Beantwortung der schwierigen haematologischen Fragen, um die sich der Streit der Autoren fast immer dreht, nämlich ob die vorliegende Veränderung degenerativen oder regenerativen Charakter trägt, besonders wenn dabei dauernd der klinische Überblick über den jedesmaligen Allgemeinzustand des Kranken genügend mit berücksichtigt wird.

Schließlich möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß nur Fälle, bei denen die klinische Diagnose außer Zweifel feststand und wo jede die Deutung trübende Komplikation wegfiel, bei der Beurteilung der Blutveränderungen verwertet wurden.

Wenn nun in den nachstehenden Worten einzelne Punkte der verschiedenartigen pathologischen Blutveränderungen eine genauere Beobachtung und demgemäß längere Ausführung benötigen werden, so hat das verschiedene Gründe. Es handelt sich dann

1. um häufig wiederkehrende und darum das Interesse stets neu erweckende Befunde, zumal wenn sich für deren Genese wichtige neue Anhaltspunkte finden lassen, oder

2. um strittige Fragen, die besonders in den neuesten Publikationen erörtert sind und darum einen ausführlichen Vergleich mit den eigenen Beobachtungen herausfordern und schließlich

3. um pathologische Veränderungen, die infolge ihrer tiefgehenden, teils diagnostischen, teils prognostischen Bedeutung über das theoretiscbe Interesse hinausgehen.

Vor allem ist dieser letzte Punkt von Wichtigkeit, da er die therapeutischen Maßnahmen mit beeinflussen muß. Die richtige Theapie setzt aber stets die richtige Diagnose voraus. Gleich hierbei begegnen wir vielfach großen Schwierigkeiten, schon deshalb, weil die Erklärung der einzelnen morphologischen Blutveränderungen noch sehr im Argen liegt. Oft wissen wir nicht einmal, ob sie für den Organismus als Zeichen von Zellneubildung nützlich oder von Zelluntergang schädlich sind. Wegen ihrer großen praktischen Bedeutung hat die Entscheidung dieser Frage bei den nachfolgenden Ausführungen gebührende Berücksichtigung gefunden.

Nach Flemming „ist der Zellleib der reifen roten Blutkörperchen eine überaus fragile und durch die geringsten physikalischen und chemischen Einwirkungen vielfach veränderliche Substanz, und demnach ist die Erkennung seines histologischen Baues auch so schwierig, bezw. unmöglich." Alle Untersuchungsergebnisse der Forscher an frischen und fixierten Präparaten sind darum auch über den Rahmen von mehr oder weniger annehmbaren Theorien nicht hinauskommen. Die darüber angewachsene Literatur zeigt deutlich, daß über diesen Punkt noch völliges Dunkel herrscht. Die einen, besonders Foà, nehmen eine hämoglobinhaltige Außenschicht, eine darauffolgende mittlere Netzschicht und schließlich eine homogene Innensubstanz an. Von anderen wird wiederum das Vorhandensein eines Innenkörpers, — eines Nukleoids als Kernabkömmling, — und einer deutlich davon abgrenzbaren Wandschicht betont. E. Bloch hat die verschiedenen Fixations- und Färbemethoden, bei denen solche Beobachtungen gemacht sind, in dankenswerter Weise nachgeprüft und gefunden, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle wahrscheinlich, in einigen sicher um Artefakte handelt. Ich habe ebenfalls niemals eine auch nur annähernd konstante Zellstruktur finden können; denn den an manchen, besonders den basophil gefärbten Erythrocyten nach der Fixation tingierbaren feinen blauen Netzwerken

kann wohl als Kunstprodukten keine weitere Bedeutung beigelegt werden. Wir folgen also, um eine Grundlage zu haben, bei den weiteren Ausführungen der unter anderen hauptsächlich von E. Grawitz in nachstehenden Worten vertretenen Ansicht: „die roten Blutzellen in der Zirkulation sind sämtlich kernlos, sie bestehen aus einem Stroma, welches als wichtigsten Bestandteil das Hämoglobin enthält, außerdem aber stehen die Zellen in innigster Beziehung zu dem umgebenden Plasma und enthalten, wie aus allen neueren Forschungen hervorgeht, eine gewisse Menge dieser intercellularen Flüssigkeit".

Bei solcher Unkenntnis des histologischen Baues der normalen Erythrocyten ist es nicht zu verwundern, daß über die pathologischen Befunde in noch höherem Maße die Meinungen auseinander gehen. Nur wenige morphologische Veränderungen sind genetisch unbestritten allgemein anerkannt. Sicher degenerativer Natur ist die an frischen Präparaten nach einiger Zeit infolge mechanischer und chemischer Einwirkungen auftretende Umwandlung der normalen Zellform in Maulbeer-Stechapfel-Kugelform mit schließlicher Trennung von Hb und Stroma. C. Gerhart machte zuerst darauf aufmerksam, daß diese Veränderung, verbunden mit verminderter Geldrollenbildung, bei manchen Erkrankungen ungleich schneller als z. B. bei der Eintrocknung normalen Blutes einsetzt. E. Grawitz ließ diese Befunde von Jogichess an zahlreichen Gesunden und Kranken nachprüfen mit dem Ergebnis, daß diese morphologische Veränderung bei Leberleiden, Pneumonie und Nephritis merklich zeitiger, oft sogar momentan auftritt. Ihre Deutung als Ausdruck herabgesetzter Widerstandsfähigkeit hat keine Gegner gefunden.

Weiterhin wird die von Ehrlich bei der Färbung von lufttrockenen Präparaten mit Methylenblau selten bei Gesunden, häufig bei Kranken gefundene feine, dunkelblau gefärbte Netzbildung in den roten Blutscheiben, — die methylenblaue Entartung —, als Degenerationsprozeß gedeutet. Ehrlich selbst sieht in dieser Veränderung eine Alterserscheinung infolge Unterernährung der Zelle. Bloch schließt sich dieser Ansicht an, hebt aber hervor, daß es sich auch um eine mangelhafte Ausbildung der protoplasmatischen Zellbestandteile

handeln könne, und daß hier eine von der basophilen Körnung der Erythrocyten streng zu trennende Veränderung vorliegt.

Hiermit werden wir zu einer morphologischen Veränderung der roten Blutkörperchen geführt, die wohl in bezug auf ihre Entstehungsursache zu den meistumstrittenen Kapiteln in der ganzen Hämatologie gehört. Seit dem Auffinden der basophil granulierten Erythrocyten durch Ascanazy stehen sich zwei Ansichten über ihre Herkunft streng gegenüber. Die Einen, Askanazy, Ehrlich, Lazarus und Engel an der Spitze hielten die Granula für Kernabkömmlinge und brachten sie dadurch mit der Zellneubildung, der Regeneration in unmittelbaren Zusammenhang. Dieser Ansicht schloß sich später auch Litten an, der bei der Beobachtung eines Falles von perniciöser Anämie alle Übergänge von intaktem Kern zur Körnchenbildung gesehen haben will. Die Anderen, Pappenheim, Bloch, Hamel unter Führung von E. Grawitz sahen im Auftreten von basophilen Granula eine durch bestimmte Giftwirkung bedingte Protoplasmaveränderung, die sogenannte „körnige Degeneration". Neuerdings hat sich auch Ehrlich der letzten Ansicht, die immer mehr Anhänger zu finden scheint, angeschlossen.

Unabhängig von Askanazy fand A. Plehn zu gleicher Zeit bei der Untersuchung von Malariakranken in Kamerun im Blute reichlich scharf färbbare Körnchen, die von ihm als Vorstufen der Malariaparasiten, als Latenzformen, gedeutet wurden und damit spezifisch für Malariainfektion sein mußten. Da aber ein späterer Vergleich dieser Gebilde mit den bei verschiedenartigen anderen Krankheiten gefundenen basophilen Granulis solche Erklärung als unhaltbar erwies, so kam Plehn nach sorgfältigen langen Studien zu folgender Einschränkung seiner alten Ansicht: Nach einem mehrfach demonstrierten und unzweifelhaft bestehenden Unterschiede in Form, Färbbarkeit und Anordnung dieser Körperchen hält er jetzt einen Teil derselben, der paarige Lagerung, größere Volumina bei spärlicherem Vorkommen in einer Zelle und deutliche Übergangsformen zu den reifen Parasiten zeigt, höchstwahrscheinlich für Latenzformen der Malariaplasmodien, den anderen analog der basophilen Körnung für Veränderungen der Zelle

selbst, ohne sich dabei für eine degenerative oder regenerative Abkunft mit Bestimmtheit auszusprechen. Plehn verkennt dabei nicht die Schwierigkeit einer scharfen Trennung zweier so ähnlicher Gebilde, die durch Übergangsformen öfter sogar unmöglich werden kann.

Damit ist für das spezielle Krankheitsbild der Malaria noch eine dritte Möglichkeit für die Erklärung der basophilen Körner gewonnen. Regeneration, Degeneration und Latenzformen der Malariaplasmodien stehen jetzt nebeneinander. Ich möchte darum, im Gegensatz zu P. Schmidt, der seine Behauptungen fast ausschließlich durch Untersuchungsergebnisse von Malariablut stützt, die Befunde am Blute Malariakranker geradezu für ungeeignet halten, die schwierige Frage nach der Genese der basophilen Körnchen zu entscheiden, solange wenigstens, bis nicht in jedem Falle bestimmt gesagt werden kann, hier sind Latenzformen der Parasiten oder Veränderungen der Zelle selbst vorhanden. Schließlich wird das Bild noch weiter dadurch getrübt, daß man auch noch mit den lokalen Veränderungen, die jeder Parasit durch seine Lebensäußerungen dem Wirte zufügt, vor allen Dingen aber mit den Giftwirkungen der Krankheitserreger rechnen muß.

Um einen einigermaßen klaren Überblick über die Gründe zu gewinnen, welche die einzelnen Autoren veranlaßten, den basophilen Granulis eine degenerative respektive regenerative Abkunft zu geben, ist eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten Beobachtungen aus der Literatur unerläßlich. Der kritische Vergleich mit den eigenen Befunden muß dann ergeben, welche Ansicht schließlich am besten haltbar erscheint.

Askanazy will bei der Beobachtung von Bothriocephalus-Anämie und Anaemia perniciosa alle Übergange von intaktem Kern zu der feinsten basophilen Körnung beobachtet haben und erklärt letztere deshalb für Kerntrümmer. Ehrlich und Lazarus sind ursprünglich auf Grund gleicher und auch vergleichend-anatomischer Befunde zu eben dieser Schlußfolgerung gekommen. Ehrlich ist neuerdings, wie schon erwähnt, auf die Seite der Gegner getreten und hält jetzt die Granula für eine Degeneration des Zellprotoplasma. Engel hat bei seinen Studien am Blute und Knochenmark von Mäuseembryonen eben-

falls die Kernabkunft der basophilen Granula zu beweisen gesucht. Litten hielt zuerst, an der Hand von 8 Fällen von perniciöser Anämie, bei denen im Knochenmark weder Körnchen noch deren Übergangsformen zum intakten Kern nachgewiesen werden konnten, die basophilen Granula für eine Degenerationserscheinung im Protoplasma. Später hat er diese Ansicht gewechselt, weil er bei der Beobachtung eines weiteren Falles von tötlich verlaufener perniciöser Anämie zuerst massenhaft gekörnte, weiterhin nur kernhaltige gekörnte rote Blutscheiben fand, bei denen er den Kern in allen Stadien der Auftrümmerung, d. h. nach seiner Ansicht alle Übergänge vom intakten Kern zu den feinsten basophilen Körnern fand. Weiterhin hat Jawein, veranlaßt durch die Beobachtung „eines einzigen“ Falles von Bothriocephalus-Anämie, die basophilen Granula für absolut sichere Kernabkömmlinge und Regenerationszeichen erklärt, weil in diesem Falle das gehäufte Auftreten der gekörnten Erythrocyten zusammen mit der raschen Besserung des Blutbefundes einsetzte. Er kommt zu folgenden hauptsächlichsten Schlüssen, die ich deshalb genauer anführen will, weil sie in den meisten Publikationen wiederkehren.

1. Die basophilen Körnchen und die Polychromatophilie finden sich nur in jungen roten Blutscheiben, sind also als Regenerationserscheinungen aufzufassen.

2. Die basophilen Körnchen, sowohl die gröberen als die feineren, entstehen durch Karyorhexis, da in demselben Präparate alle Übergänge zwischen beiden zu finden sind.

3. Die Lösung eines Teiles der Kernsubstanz bedingt wahrscheinlich die polychromatophile Färbung des Protoplasma.

4. Das Auftreten basophil gekörnter Erythrocyten ist ein Zeichen gesteigerter Funktion des Knochenmarkes und wird bei allen Anämien, die mit einer Reizung des Markes einhergehen, sichtbar.

5. Die Wirkung von Blutgiften ist demnach bei diesen Veränderungen nicht nötig.

6. Das Vorhandensein von intaktem Kern und basophilen Körnern in einer Zelle spricht nicht gegen die karyolytische Entstehung, da in einer Zelle öfter zwei Kerne gefunden werden, deren einer zersplittert sein kann, während der andere intakt geblieben ist.

Die übrige einschlägige Literatur bringt keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte.

Alle diese Beweisgründe hat in neuester Zeit P. Schmidt,

der seine Untersuchungen über die Genese der körnchenhaltigen roten Blutkörperchen in mehrfachen Publikationen und Vorträgen dargelegt hat, teils ebenfalls angeführt, teils erweitert und zu erhärten gesucht. Leider kann man von vornherein die Beweiskraft seiner Befunde nicht in ganzer Ausdehnung anerkennen, da Schmidt meines Erachtens nicht mit einem völlig einwandsfreien Materiale gearbeitet hat. Seine ganzen Beobachtungsresultate sind so gut wie ausschließlich Malariakranken und Tierexperimenten abgewonnen, wenn ich von drei nebenbei angeführten Fällen von Anämie bei Bleivergiftung, bei Ulcus ventriculi und schwerer komplizierter Fraktur absehen darf.

Bei der Beurteilung der Blutveränderungen bei Malaria hat Schmidt die Beobachtungen A. Plehns, der infolge seiner langjährigen Tätigkeit in den Tropen, zu den besten Kennern dieser Krankheit gehört, nicht genügend herangezogen. Damit ist natürlich eine Menge von Befunden zweifelhaft geworden, weil sich nie sagen läßt, ob er die vorerwähnten Träger der latenten Malaria (A. Plehn) also Parasiten, oder echte basophile Körnchen vor sich gehabt hat. Den Befunden bei Malariablut kann eben nicht eher volle Beweiskraft zuerkannt werden, bis jener Unterschied demonstrierbar gemacht und völlig klar gestellt ist. Ferner ist zu berücksichtigen, daß zahlreiche Beobachtungen für das Auftreten von Giftstoffen bei Malariainfektion sprechen (vgl. E. Grawitz, klinische Pathologie des Blutes, II. Auflage Seite 606) und es ist gar nicht abzusehen, ob derartige deletäre Stoffe nicht noch nach Beseitigung des Fiebers in der Zirkulation wirksam sind.

Gleich gewichtige Einwendungen lassen sich auch gegen das Tierexperiment erheben. Schon zwischen den einzelnen Tierspezies findet man die tiefgehendsten Unterschiede auch im Blute. Wieviel breiter ist nun erst die Kluft, die das Tier vom Menschen trennt? Wer kann beweisen, daß die Störungen bei letzteren die gleichen sein würden wie beim Tier; zumal wenn man z. B. die in der Bakteriologie oft erwiesenen strengen Unterschiede vor Augen hat? Schließlich darf man nicht außer acht lassen, daß die künstlich gesetzten Läsionen bei aller Ähnlichkeit mit den auf natürlichem Wege erworbenen doch

wickelter Foetus von 6—7 Monaten in meine Beobachtung. Auch hier fanden sich im Blute nur Polychromatophilie und Normoblasten, allerdings bedeutend reichlicher als bei den reifen Kindern, während basophile Granula ebenfalls fehlten.

Dem gegenüber steht ein Befund, den ich bei 1—2 Tage alten Kaninchen erheben konnte. Diese Tierchen waren von der Mutter verlassen worden und hatten deshalb keine Nahrung und kein genügend warmes Lager gehabt. Als ich sie fand, war ein Teil von ihnen bereits tot, der andere auch schon völlig kalt und moribund. Bei letzteren fand sich im Blute eine massenhafte Anhäufung von basophil punktierten roten Blutscheiben, wie ich sie ähnlich hochgradig nur bei schwerer, akuter Bleivergiftung gesehen habe. Die Erythroblasten zeigten aber absolut nicht eine dementsprechende Vermehrung, sondern fanden sich nur äußerst spärlich, und dann stets mit schön färbbarem, intakten Kern. Nirgends ein Zeichen von Karyorhexis oder gar ein Übergang zu feiner Auftrümmerung (Granula). Auch im Knochenmark fehlten derartige Bilder vollkommen, sodaß also diese ungewöhnlich hohe Zahl von basophil granulierten roten Blutkörperchen auch nicht etwa von hier aus in die Zirkulation eingeschwemmt sein kann. Das Auge findet also keinen Anhaltspunkt für die Kernabkunft der Granula. Vernunftsgründe sprechen ebenfalls dagegen. Denn die Regeneration, die so reichliche Granula bilden sollte, müßte einen ganz undenkbaren Umfang angenommen haben, selbst wenn man annimmt, daß alle Kerne sich zu basophilen Granula auftrümmern und in dieser Form sich länger erhalten und sichtbar bleiben. Wahrscheinlich handelt es sich hier um pathologische Veränderungen des Zelleibes, die durch irgend welche Schädigungen zusammen mit Hunger und Kälte kurz ante mortem aufgetreten sind.

Damit sind die Untersuchungen über die beschleunigte Regeneration an zwei Reihen von Fällen, die den Typus der reinen unkomplizierten Zellneubildung deutlich zeigen, bei posthämorrhagischer Anämie und bei Neugeborenen, abgeschlossen. Das dabei gewonnene Resultat ist, zumal da man den diagnostisch nicht sicherstehenden Fall von Placenta praevia bei der Beurteilung ausschließen muß, vollkommen klar und durch-

sichtig. Es lautet: Bei Anämie nach Blutverlusten (Blutung nach außen) und bei Neugeborenen treten, obwohl im Blute alle Zeichen einer gesteigerten Zellneubildung sichtbar sind, die basophilen Granula nicht auf. Infolgedessen kann auch überstürzte Regeneration, d. h. die daraus erwachsende unvollkommene Entkernung allein nicht die Bildung der basophilen Körner bedingen. Die Annahme, die basophilen Granula seien regenerativer Abkunft und Produkte einer unvollständigen Karyorhexis, ist also schon hiernach nicht mehr haltbar.

Erfolgt nun aber die Blutung im Gegensatz zu den vorstehend behandelten Fällen nicht nach außen, sondern in den Magen-Darmkanal, so kann sich unter bestimmten Bedingungen das Blutbild erheblich ändern. Voraussetzung dafür ist, daß eine genügende Menge Blut eine genügend lange Zeit im Verdauungstractus verbleibt und der Darmfäulnis ausgesetzt ist. Jedenfalls ließ sich des öfteren beobachten, daß bei schneller Darmentleerung derartige Veränderungen ausblieben. Ob dabei noch eine gewisse Schwäche des Organismus eine Rolle spielt, ist möglich, aber nicht sicher zu entscheiden.

In Betracht kommen alle Fälle von Blutung aus den Luft- und Verdauungswegen, bei denen das ergossene Blut eine längere Passage im Intestinaltractus durchgemacht hat. Ich habe 16 Kranke beobachtet, bei denen diese Bedingungen augenscheinlich alle erfüllt waren, und bei welchen die Blutprobe im Stuhl mindestens für einen Tag, meistens für längere Zeit, deutlich positiv war. Von diesen 16 Patienten hatten 13 reichlich basophil granulierte Erythrocyten im peripherischen Blute; ein Befund, der auch von E. Grawitz, Bloch und P. Schmidt bestätigt ist. Bei einem der drei übrigen Fälle fand sich als Ursache der Anämie ein durch Sektion bestätigtes Karcinoma ventriculi, deshalb ist dieser einer anderen Gruppe zuzurechnen. Der zweite endete unter profusem Blutbrechen bald letal, und hatte so spärlich basophile Körner — in 2—3 Präparaten zirka ein punktiertes Blutkörperchen —, daß er ebenfalls nicht mitgezählt werden kann. Der letzte ergab völlig negativen Körnchenbefund. Es

bleiben also von 15 Fällen mit Blutung in den Darmkanal 13 mit ausgesprochener Körnchenbildung übrig. Bei diesen fanden sich, analog der Schwere des Blutverlustes, nur bei einer beschränkten Anzahl vereinzelte Normoblasten in der Zirkulation. Übergangsbilder von Karyorhexis zur feinsten basophilen Körnung fehlten völlig. Wie hätten auch die wenigen, in der Mehrzahl der Fälle überhaupt fehlenden Erythroblasten bei ihrem Kernzerfall so massenhafte, basophil punktierte Zellen liefern sollen?

Dazu kommt noch eine hochinteressante Beobachtung an den Fällen, welche die nicht selten auftretende Hämatemesis sofort zum Arzt treibt, die also oftmals unmittelbar nach der Blutung in Krankenhausbehandlung kommen. Bei diesen konnte man stets, genau wie bei der einfachen posthämorrhagischen Anämie, zuerst das lebhafte Bestreben des Organismus, den erlittenen Zellverlust im Blute möglichst bald zu decken, konstatieren. Erst nach einiger Zeit traten dann gewöhnlich ziemlich plötzlich von einem Tag zum andern reichlich die basophilen Granula auf. Diese merkwürdige Beobachtung war bei allen hierhergehörigen Fällen stets zu erheben und läßt wohl nur eine Deutung zu.

Sofort nach der Blutung setzte eine dem Zellverluste entsprechende Regeneration ein, die trotz ihres überstürzten Charakters nie mit Körnchenbildung einherging. Im Gegenteil, diese trat erst nach zwei bis drei Tagen auf, wenn die Zellproliferation doch sicherlich schon mehr normale Bahnen ging. Infolgedessen kann die Regeneration unmöglich die Bildung basophiler Granula bedingen, da sonst beide gleichzeitig einsetzen müßten. Die basophilen Körner traten aber stets erst dann auf, wenn das ergossene Blut mehrere Tage der Magen- und Darmverdauung ausgesetzt gewesen ist. Daraus ergibt sich, daß bei der Zersetzung von Blut im Intestinaltractus Giftstoffe entstehen können, deren Resorption basophile Granulierung der Erythrocyten hervorruft.[1]) Ob die

[1]) Meines Erachtens muß auch noch die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß Erythrocyten aus dem Darmkanal resorbiert und durch den Ductus thoracicus dem Blute wieder zugeführt werden. Orth.

gesteigerte Regeneration dabei auch nötig ist, oder ob diese Giftwirkung allein ausreicht, kann aus diesen Beispielen noch nicht sicher ersehen werden, darüber wird die nächste Gruppe Auskunft geben.

Um dies zu eruieren, habe ich vor längerer Zeit an anämischen Personen, besonders bei Chlorosen, Fütterungsversuche mit künstlichen Blutpräparaten (Hämoglobin-Eiweißzeltchen, Pill. Sanguinales Krewel, Hämin) angestellt, und ebenfalls größtenteils Körnchenbildung erzielt. (Näheres in der Publikation von E. Grawitz „Über plasmotrope und plasmolytische Blutgifte".) Auch hier kamen und verschwanden die Granula in der Regel mit den per os eingeführten Sanguispräpaparaten. Als Grund hierfür eine durch die Fütterung bedingte Steigerung der Regeneration anzuführen (P. Schmidt), erscheint mir doch etwas zu kühn, zumal da der sonstige Blutbefund und der Allgemeinzustand absolut keine darauf deutenden Unterschiede von den Kontrollpersonen bot.

Des weiteren führt jener Autor die Unzweckmäßigkeit dieser Einrichtung dagegen ins Treffen und als Gegenbeweis an, daß die Raubtiere, z. B. Marder und Frettchen, sich bei alleiniger Ernährung mit Blut doch dauernd sehr wohl befinden. Die Nichtigkeit dieses Einwurfes liegt auf der Hand. Ein Blick auf den Unterschied im anatomischen Bau der Verdauungsorgane der Herbivoren und Carnivoren beispielsweise hätte P. Schmidt sagen müssen, daß hier wirklich einiger Unterschied besteht, der völlig erklärt, daß die Nahrung der einen für die anderen schädlich sein muß. Es bleibt also für meine Untersuchungsresultate nur eine Deutung übrig. Basophile Granula der roten Blutscheiben entstehen auch, ohne daß eine überstürzte Neubildung vorliegt, allein durch die Wirkung von Giften, welche im Organismus bei der Verdauung von Blut unter gewissen Bedingungen gebildet werden.

Schließlich versuchte ich noch an Kaninchen experimentell einen gleichen Zustand hervorzurufen, indem ich ihnen mit der Schlundsonde Blut einflößte. Diese Versuche mißglückten leider alle insgesamt. Die Tiere aspirierten trotz aller aufgewendeten Vorsicht stets davon und gingen, ehe Veränderungen

im Blute aufgetreten sein konnten, zugrunde. Damit ging auch zugleich die Möglichkeit verloren, zu beobachten, wie die Blutveränderung sich auf die Dauer gestaltet, ob eine Anämie dadurch hervorgerufen wird oder nicht.

Wenn wir nun die bisher gewonnenen Resultate noch einmal kritisch kurz überblicken, so findet sich, daß die Regenerationstheorie Schritt für Schritt an Boden verloren hat.

Die posthämorrhagische Anämie als Vertreterin der reinen überstürzten Zellneubildung verläuft ohne Granulabildung. Bei der Blutung in den Darmkanal treten zwar Körnchen auf, jedoch unabhängig von der Zellproliferation als Folgen von Giftwirkung. Da nun alle Gifte einen schädigenden Einfluß auszuüben pflegen, so liegt es hier auch nahe, das gleiche anzunehmen. Als Ausdruck von Giftwirkung müssen dann die basophilen Granula auch durch eine Schädigung der Blutkörperchen entstanden, mithin degenerativer Abkunft sein. Zwei Möglichkeiten bleiben jetzt wiederum übrig: das Gift kann entweder den Entkernungsmodus schädigend beeinflussen, sodaß Zersplitterung in feine Trümmer, alias basophile Granula, eintritt, oder die basophilen Körner entstehen durch einen Degenerationsprozeß des Zellprotoplasmas selbst. Legt man die erste Annahme zugrunde, dann müßte jede basophil granulierte Zelle aus einem vor kurzem gebildeten Erythroblasten hervorgegangen sein. Bei der vielfach enormen Anhäufung von gekörnten roten Blutkörperchen hätte dann aber eine Zellneubildung eingesetzt, die im Gegensatz zu dem in gewissen Grenzen bleibenden Verluste für den Organismus durch Überproduktion geradezu gefährlich werden müßte. Vermieden könnte dies nur werden durch eine das Gleichgewicht herstellende, vermehrte Zerstörung der Erythrocyten. Dieser Einwurf wird, ohne auf die Unzweckmäßigkeit des ganzen Vorganges näher einzugehen, allein durch das Fehlen aller Zeichen einer so hochgradigen Zerstörung im Körper widerlegt. Wie bald würden schließlich die Hülfsquellen des Körpers durch diesen unsinnigen Wettsreit zwischen Regeneration und Degeneration (Zelluntergang) erschöpft sein und der Tod eintreten. Statt dessen erholen sich die Kranken sehr bald wieder, wenn es gelungen ist, die Quelle der Blutung zu verstopfen.

Einwandsfrei widerlegt wird diese Annahme vor allem dadurch, daß z. B. bei den Fütterungsversuchen mit Sanguispräparaten ebenfalls reichlich basophile Granula auftreten, obwohl von entsprechender überstürzter Zellneubildung keine Rede sein kann. Die Annahme, die basophilen Granula seien regenerativer Abkunft, ist damit unhaltbar geworden; folglich besteht die andere Erklärung zu recht. Es handelt sich nur noch darum, die degenerative, durch Giftwirkung bedingte Ursache dieser Zellveränderung durch weitere Beispiele zu stützen.

Am besten eignet sich hierzu eine Gruppe von Krankheiten, welche unbestritten durch die Wirkung von bekannten, von außen her eingeführten Giften, die teils zu den Metallen gehören, teils Abkömmlinge der Benzolreihe sind, hervorgerufen werden. Praktische Bedeutung hat von diesen nur das Blei, alle anderen Pyrodin, Phenylhydrazin, Toluylendiamin und Cer sind nur beim Tierversuch verwendet worden. Diese letzte Gruppe entzieht sich, da die Zeit zur Nachprüfung fehlte, meiner Beurteilung, — zum Studium verweise ich auf die Arbeiten von Bloch, Schmidt, Schwalbe und Löwenthal — und ich muß mich daher auf die Befunde bei einer dafür allerdings recht stattlichen Anzahl von zirca 40 Bleikranken beschränken. Die akute Bleivergiftung, deren klinische Symptome hier unberücksichtigt bleiben müssen, zeigt im Blute stets starke basophile, körnige Entartung der Erythrocyten. Dieser zuerst von E. Grawitz und Hamel erhobene Befund hat seitdem von allen Autoren einstimmige Bestätigung erfahren, sodaß man ihn zu den konstanten, zum Krankheitsbilde gehörigen, rechnen darf. Ich will von der näheren Ausführung meiner eignen Untersuchungsergebnisse, die sich in nichts von den allseitig konstatierten unterscheiden, absehen, und nur einige wichtige Punkte herausgreifen. Gerade die Bleivergiftung stellt nach E. Grawitz das klassische Bild einer körnigen Degeneration der roten Blutscheiben dar und bietet deshalb, wie wir sehen werden, mehrere neue Anhaltspunkte für die Genese der Granula.

Zweifellos verläuft die Mehrzahl der Bleiintoxikationen mit einer je nach der Dauer der Giftwirkung mehr oder weniger deutlichen Anämie, die darum als sichere Folgen solcher Ver-

giftungen mit Recht allgemein anerkannt ist. Diese Fälle werden also Regeneration und Degeneration nebeneinander zeigen, da der Körper bestrebt sein muß, das durch Giftläsion bedingte Zelldefizit sofort wieder durch gesteigerte Neubildung zu decken. Von den dabei gefundenen Granulis läßt sich also nicht ohne weiteres sagen, ob sie der Regeneration oder der Giftwirkung ihren Ursprung verdanken. Hin und wieder kommt uns aber ein Kranker mit akutem Saturnismus zu Gesichte, der erst wenige Tage in dem Betriebe tätig und deshalb auch nur ganz kurze Zeit der Giftwirkung ausgesetzt war. Von Anämie ist in solchen Fällen selbstverständlich noch keine Spur vorhanden, infolgedessen kann auch keine entsprechende Blutregeneration stattfinden.

Hier müssen also die basophilen Körner allein durch das giftige Blei hervorgerufen sein.

Das gleiche läßt sich bei chronisch Vergifteten verfolgen, wenn diese plötzlich einer intensiveren Wirkung der Noxe ausgesetzt wurden. Ich habe Arbeiter gesehen, die Jahre hindurch in den Farbenfabriken Charlottenburgs tätig gewesen waren und sich nach den ersten Vergiftungsanfällen stets völlig wohl gefühlt hatten; sie hatten gewissermaßen eine Art von Immunität gegen ein bestimmtes Giftquantum erlangt. Wurden diese Leute aber in einem anderen Teil des Betriebes, wo die Giftwirkung intensiver ist, z. B. in der Farbenmühle beschäftigt, so traten sofort bei ihnen die stürmischen Erscheinungen der acuten Vergiftung auf mit massenhafter Körnchenanhäufung im Blut. Also auch jetzt wieder Granulabildung als unmittelbare Folge der Giftwirkung.

Weitere wichtige Aufklärungen gibt bei allen diesen Fällen der gute therapeutische Erfolg, auf den Hamel zuerst aufmerksam gemacht hat. Es läßt sich nämlich stets beobachten, daß Bleikranke, sobald sie in Anstaltsbehandlung kommen, d. h. der Giftwirkung völlig entzogen werden, sehr schnell ihre Körnchen aus dem Blute verlieren, ohne daß die Anämie in gleich rascher Weise beeinflußt wird. Oft sind schon nach möglichst gründlicher Entfernung der Giftstoffe durch zweckmäßige Therapie die basophilen Granula, welche vorher in jedem 10.—6. roten Blutkörperchen gefunden wurden, nach

wenigen Tagen nur noch ganz vereinzelt oder auch garnicht mehr vorhanden. Dabei hört von diesem Augenblicke an nicht etwa die gesteigerte sive sichtbare Regeneration auf, wie es geschehen müßte, wenn die Granula Kernabkömmlinge wären, sondern sie geht ihren Lauf unbeeinflußt weiter, um erst nach mehreren Wochen allmählich aufzuhören, wenn im Blute die Restitutio ad integrum erreicht ist. Die basophilen Körner kommen und gehen also unabhängig von der nebenbei bestehenden Regeneration mit der Giftwirkung, sie sind demnach entstanden bei einer Läsion der roten Blutkörperchen, das heißt degenerativer Abkunft. Sie sind folglich die primären Folgen einer genau bekannten Intoxikation, denen sich erst sekundär durch vermehrten Zerfall der so degenerierten Zellen die Anämie anschließt. Des weiteren kann man die körnige Degeneration gewissermaßen experimentell hervorrufen (Hamel) wenn man Bleipräparate, etwa Plumbum aceticum, in Arzneiform gibt. Damit ist die degenerative Abkunft der basophilen Granula auch bei dieser zweiten Krankheitsgruppe erwiesen.

Die noch übrigbleibenden Krankheitsfälle, bei denen basophile körnige Entartung der roten Blutzellen angetroffen wird, scheinen auf den ersten Blick sehr verschiedener Natur zu sein und sich kaum ohne Zwang in eine Gruppe bringen zu lassen. Trotzdem findet sich doch wieder eine gemeinsame causa der Blutveränderungen in Gestalt versteckter liegender Giftwirkung, die erst in jüngster Zeit der Kenntnis mehr und mehr zugängig geworden ist; ich meine die uns chemisch noch völlig unbekannten, unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei der Eiweißfäulnis im Darm, gebildeten Toxine. Vielleicht spielt auch Bakterienwirkung dabei ihre Rolle.

Die Wirkung dieser Gifte spricht sich in ihrer schwersten Form in einer ganz ähnlichen Anämie und Kachexie aus, wie wir sie bei manchen malignen Tumoren zu sehen gewohnt sind. Die hierher zu rechnenden Krankheiten sind in der Hauptsache die perniciöse Anämie und die sogenannten sekundären Anämien bei Lues, Karcinom, Cirrhosis hepatis, Helminthiasis, Phthisis und in etwas anderer Form bei Gelenkrheumatismus und den septischen Erkrankungen. Fälschlicherweise wird auch

von verschiedenen Seiten die Chlorose hierher gerechnet, trotzdem besonders die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt haben, daß dies eine Krankheit sui generis ist, die damit nichts zu tun hat.

Bei allen ist der Befund der basophilen Granula nicht konstant, sodaß man aus diesem Grunde schon die Frage, ob diese überhaupt zum Krankheitsbilde gehören, offen lassen muß. Lebercirrhose und Sepsis scheiden von vornherein aus, da bei ihnen positiver Körnchenbefund nur ganz vereinzelt erhoben ist, der noch dazu durch neuere eingehende Publikationen keine Bestätigung erfahren hat (Bloch, E, Grawitz).

Nach meinen eigenen Untersuchungen bei schweren septischen Prozessen nnd bei 8 Fällen von Lebercirrhose kann ich ebenfalls nur sagen, daß eine basophile Degeneration dabei nicht auftritt. Darum liegt es nahe, in den Fällen, wo sie dennoch gefunden sind, die Ursache dieser Veränderung in einer unbekannt gebliebenen Komplikation, wie wir sie bald kennen lernen werden, zu suchen. Dasselbe gilt von den Fällen von Lues, Gelenkrheumatismus und Phthisis. Im sekundären und tertiären Stadium der Syphilis habe ich niemals diese körnige Entartung gesehen. Gelenkrheumatismus und Phthisis — letztere zwecks Nachprüfung der jüngst von Reiter veröffentlichten Befunde, welcher bei einem großen Prozentsatz, besonders von ulcerösen Lungentuberkulosen Körnchen gefunden haben will — sind in unserer Anstalt von Dr. Harlow aus Amerika und Dr. Korowicki aus Rußland an vielen Fällen genau untersucht worden, und zwar stets mit negativem Körnchenbefund. Ich habe die Präparate fast alle mit durchgemustert und mache von der gütigen Erlaubnis der Herren, die Befunde mit zu verwerten, hiermit gern Gebrauch. Bei einigen Phthisen fanden sich, ganz gleichgültig, welches Stadium der Erkrankung vorlag, in jedem Präparate ein oder zwei gekörnte rote Blutkörperchen.

Kann man nun in solchem Falle schon von einer basophilen Körnung reden oder nicht? Diese Entscheidung hat weitgehende Bedeutung. Wird die Frage bejaht, so ist man berechtigt, von dem Auftreten auch noch so weniger gekörnter Erythrocyten sofort auf eine basophile Degeneration zu schließen.

Viele widerstreitende Angaben in der Literatur, vornehmlich in den Fällen, wo spärlicher Körnchenbefund vorlag, sind sicherlich darin begründet, daß man noch keine Grenze hatte, von welcher ab die basophile Degeneration zu rechnen ist, oder umgekehrt. Darum erscheint es mir wünschenswert, diesen Mangel endlich zu beseitigen, dann wird auch mancher nicht zu erklärende Fall von basophiler Granulabildung aus der Literatur verschwinden. Ich möchte deshalb den von E. Grawitz angegebenen Maßstab für die Beurteilung empfehlen und erst dann von basophiler Körnung der Erythrocyten sprechen, wenn Zellen mit dieser Veränderung in größerer Menge sichtbar sind, also eine wirkliche Schädigung des Blutes vorliegt. Damit ist nicht gesagt, daß die vereinzelt auftretenden gekörnten Erythrocyten einen anderen als degenerativen Ursprung haben. Sie beruhen vielleicht auf Giftwirkung von geringem Umfange, wie sie auch bei ganz Gesunden denkbar ist, wenn zeitweise toxische Produkte im Verdauungskanal zur Resorption kommen. Auf solche Weise wird das vereinzelte Vorkommen der Körner (Strauß) aufs einfachste erklärt.

Die Fälle von Anämie bei Wurmkrankheiten (Bothriocephalus latus), welche oft basophile Körnung im Blute haben, entziehen sich aus Mangel an Material meiner Beurteilung.

Über die Karzinomkranken sind meine Untersuchungen noch nicht abgeschlossen, doch möchte ich hier schon immer den Unterschied der Blutbilder, der bei dem verschiedenen Sitz des Tumors vor allen von E. Grawitz betont wird, an meinen eigenen Befunden bestätigen. Genannter Autor fand bei zwölf sicheren Karzinomfällen zehnmal basophile Granula. In diesen zehn Fällen saß der Tumor stets am Magendarmkanal, die zwei übrigen Uteruskarzinome boten die Veränderung nicht. Ich bin im wesentlichen zu gleichen Resultaten gelangt, doch kann man daraus nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß nur bei Krebs des Verdauungstraktus basophile körnige Degeneration auftritt. Noch in den letzten Tagen habe ich eine Frau mit hochgradig verjauchtem Uteruskarzinom (durch Sektion bestätigt) behandelt, die neben reichlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen auch deutliche basophile Körnung aufwies.

Ich möchte daraus die Erklärung etwas weiter fassen und

annehmen, daß bei Karzinom mit Gewebszerfall basophile Granula auftreten, sobald Gelegenheit zur ausreichenden Resorption der dabei oft entstehenden toxischen Substanzen vorhanden ist. Da nun im allgemeinen die Geschwülste des Magen- und Darmkanals nicht nur dem größten Zerfalle, sondern auch infolge ihres Sitzes an Darmwand und Peritoneum den günstigsten Resorptionsbedingungen ausgesetzt sind, so ist ganz erklärlich, daß bei Tumoren dieser Gegend vornehmlich die blutschädigenden Toxine in den Organismus gelangen und ihre deletäre Wirkung ausüben können. Daraus ist auch ersichtlich, daß die verschiedenartigen Blutbefunde bei Karzinom ihren guten Grund haben, und es kann uns nicht mehr wundern, daß in klinisch ganz gleichen Fällen, je nachdem obige Faktoren mitwirken, das einemal Granula auftreten, das nächstemal fehlen. Die Blutveränderung ist eben nicht dem Karzinom, sondern den unter gewissen Bedingungen entstehenden Giften zuzuschreiben und deshalb nur sekundärer Befund.

Ähnliche Gründe bedingen auch das auffällige Mißverhältnis, daß oft zwischen dem anatomischen und klinischen Befunde besteht. Öfter ergibt die Obduktion nur sehr kleine umschriebene Tumoren, während am Krankenbett die denkbar schwerste Prostration beobachtet wurde, sodaß man das schwere Krankheitsbild unmöglich mit dem verhältnismäßig benignen Wachstum der Geschwulst vereinbaren kann. Ja, wir können noch weiter gehen. Mir sind 5 Fälle vorgekommen, wo überhaupt jede Tumorenbildung fehlte, die anatomisch höchstens eine durch Gastrektasie bedingte Schwäche des Verdauungskanals aufwiesen, bei denen dennoch eine Kachexie bestand, wie wir sie nur bei malignen Neubildungen oder perniciöser Anämie anzutreffen gewohnt sind. E. Grawitz hat vor einigen Monaten in der Berliner medizinischen Gesellschaft das genauere Symptombild dieser merkwürdigen Erkrankung in seinem Vortrage „Über tötlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache“ treffend umrandet und sieht sie als Folge einer intestinalen Intoxikation an. Selbst wenn bei solchen Fällen hin und wieder ein abgegrenzter Tumor gefunden wird, so ändert das die Erklärung nicht. So-

weit man bis jetzt übersehen kann, scheint das Leiden ohne zweckmäßige Hülfe stets zum Tode zu führen. In gleichem Sinne ist auch das Blut alteriert, das heißt, je nach Dauer und Intensität der Toxinwirkung ist auch das Blut mehr oder weniger morphologisch verändert. In den wenigen vorgeschrittenen Fällen finden sich neben allgemeiner Hb-Verarmung Normoblasten, Poikilocyten, polychromatophile und körnig degenerierte Zellen. Im weiteren Verlaufe pflegen dann auch häufig Megaloblasten aufzutreten, sodaß jetzt das Blutbild nicht mehr von dem der perniciösen Anämie zu unterscheiden ist.

Wir sehen also mit anderen Worten, wie sich auf dem Boden von intestinaler Autointoxikation ein der perniciösen Anämie mindestens sehr ähnliches, wenn nicht sogar gleiches Krankheitsbild entwickelt. Im klinischen Bilde tritt diese Ähnlichkeit noch weiter hervor; gemeinsam sind beiden außer dem Blutbefunde die Facies, Neigung zu Hautblutungen, Hämorrhagien der Netzhaut, Milzschwellung (als Ausdruck der Giftwirkung?) und Störungen von Seiten der Verdauungsorgane (Fehlen von Salzsäure, Milchsäuregährung, völlige Appetitlosigkeit, Erbrechen usw.). Damit ist selbstverständlich noch lange nicht erwiesen, daß alle perniciösen Anämien nur auf diese Weise entstehen müßten.

Ich kann mir sehr gut denken, daß die Veränderung des Blutes in anderen Fällen auch anderen Ursprungs sein kann und z. B. auf einer primären Erkrankung der blutbildenden Organe beruhen könnte. Die stets vorhandene auffällige Schwäche des Magens und Darmkanals wäre dann die Folge einer dauernden Unterernährung durch ungenügend entwickeltes Blut. Immerhin ist für die dunkle Ätiologie dieser Krankheit wichtig, daß man in einzelnen Fällen Schritt für Schritt beobachten kann, wie Infektion durch Zersetzungsprodukte des Magen- und Darmkanals das gleiche Symptombild hervorrufen kann.

Es erscheint darum auch der Kürze halber zweckmäßig, den Blutbefund beider, soweit er hier in Betracht kommt, zusammen zu betrachten. Bei meinen 5 Fällen von perniciöser Anämie fehlten die basophilen Körner nie; doch ergibt die Durchsicht der einschlägigen Literatur, daß sie in

einzelnen Fällen (Bloch, Litten) sicher nicht vorhanden gewesen sind. Wiederum ein Beweis, daß diese Gebilde der Krankheit an und für sich nicht zukommen. Was bedingt jetzt aber die basophile Körnung der Erythrocyten? Ohne Frage finden sich sowohl bei intestinaler Autointoxikation, als auch bei perniciöser Anämie alle Zeichen einer überstürzten Zellregeneration, die sich bei letzterer stets, bei ersterer öfter sogar bis zum höchsten „malignen“ Grade, bis zur Einfuhr von Megaloblasten in die Zirkulation steigern kann, (Ehrlichs Umschlag in den embryonalen Typus der Zellneubildung). Oft finden sich alle Phasen der Entkernung.

Hier nahm die Regenerationstheorie die Hauptstütze ihrer Ansicht her. Intakte Kerne, Kerntrümmer, basophile Körner, alles in einem mikroskopischen Gesichtsfelde, mit gleichen Farben gleich gefärbt, was branchte man noch weiter? Ich frage nur, wo und wie denn die einmal in die Zirkulation gelangten Erythroblasten anders ihren Kern hätten verlieren sollen? Meines Erachtens muß der Entkernungsprozeß entweder durch Rhexis oder Lysis ganz selbstverständlich im peripherischen Blute stattfinden, sobald die kernhaltigen Roten dorthin gelangt. Der vorgeschriebene physiologische Entwicklungsgang der Zelle spielt sich, wie es unter solchen Umständen garnicht anders sein kann, eben vor unseren Augen ab. Was sollte nun aber den Kern, der bei seinem Untergange an normaler Stelle, im Knochenmark anerkanntermaßen niemals basophile Granula bildet, veranlassen, nur weil er an anderer Stelle die gleiche Veränderung erleidet, plötzlich zu basophilen Körnern zu werden? Der Prozeß ist und bleibt doch völlig derselbe. Warum tritt dann ferner diese Störung in der Entkernung nicht stets auf, wenn kernhaltige rote Blutkörperchen in der Zirkulation vorhanden sind; weshalb fehlen sie beispielsweise immer bei der überstürzten Zellregeneration bei posthämorrhagischer Anämie? Das sind alles Fragen, die ohne Zwang garnicht beantwortet werden können.

Es bleibt also weiter nichts übrig, als den Grund für die basophile Körnung der Erythrocyten hier wiederum in einer Komplikation zu suchen. Gelingt es nun, diese Komplikation therapeutisch zu beheben, und damit zu-

gleich die basophilen Granula zum Schwinden zu bringen, so ist dieser Erfolg der Therapie der sicherste Beweis für die Richtigkeit unserer Annahme.

Wie vorher gezeigt wurde, besteht sowohl bei der intestinalen Autointoxikation, als auch bei der perniciösen Anämie eine primäre, respektive sekundäre Störung in der Funktion des Intestinaltraktus. Um den hieraus erwachsenden unaufhaltsamen Kräftezerfall am energischsten zu begegnen, richtete sich deshalb anfangs das Hauptbestreben der Behandlung auf die denkbar günstigste Ernährungsart. Der Erfolg war völlig negativ, und die Schädigung der Organe zu tief eingewurzelt, als daß sie auf diese einfache Weise zu beherrschen war, oder ihre Ursache lag eben wo anders.

Ausgehend von der Überlegung, daß bei solcher Schwäche des Magen- und Darmkanals allzu leicht giftig wirkende Zersetzungsprodukte entstehen können, denen man so nicht beikam, ist deshalb nach langen Versuchen jetzt eine Behandlungsweise hier in Gebrauch, die neben zweckmäßiger Ernährung vor allem darauf gerichtet ist, jene Giftstoffe dauernd gründlich zu entfernen. und ihre Neubildung möglichst zu verhüten. Solche Kranken bekommen also jetzt täglich ausgiebige Magen- und Darmspülungen, Salzsäure in kleinen Dosen, als inneres Antisepticum Zitronensäure und, um Steigerung der Eiweißfäulnis und Überfüllung der Verdauungsorgane zu vermeiden, zweistündlich, vornehmlich vegetabilische Nahrung, die, wenn nötig, noch durch Nährklysmen erhöht werden kann. Von einer spezifisch arzneilichen Behandlung, z. B. Arsen, wird dabei zunächst völlig abgesehen.

Unter solcher Therapie schwinden nicht nur die schweren Verdauungsstörungen (Appetitlosigkeit, Aufstoßen, Übelkeit und Erbrechen) in kurzer Zeit, sondern der Blutbefund nimmt auch in gleichem Schritte an dieser Besserung teil. Hamel macht zuerst auf diese günstige therapeutische Wirkung bei einer Kranken mit perniciöser Anämie aufmerksam. Ich selbst habe sie in allen hierhergehörigen Fällen beobachten können. Zuerst verschwanden immer die Magaloblasten, dann allmählich auch die basophilen Granula, während die Normo-

blasten und polychromatophilen Zellen noch in ihrer Zahl unbeeinflußt blieben. Schließlich wurden auch diese immer seltener, die Blutkörperchen näherten sich in Form und Hb-Gehalt mehr und mehr der Norm; das spezifische Gewicht des Blutes stieg ebenfalls, in einem Falle beispielsweise von 1028 auf 1059 (Dauer der Behandlung 35 Tage).

Noch deutlicher trat der Zusammenhang zwischen Giftwirkung und Blutläsion zutage, wenn aus äußeren Gründen, etwa weil die unklaren Patienten sich eines Tages mit aller Gewalt gegen die Magenspülungen sträubten, die mechanische Entfernung der Toxine nicht möglich war. Auf die dadurch bedingte vermehrte Giftresorption reagierte der Organismus stets nicht nur mit völliger Appetitlosigkeit, Erbrechen und fortschreitender Schwäche, sondern es traten auch im Blute wieder reichlich basophile Granula und weiterhin Megaloblasten auf, und zwar herrschte für letztere die schubweise Einfuhr vor. Ich habe Gelegenheit gehabt, diesen Wechsel bei einer etwas eigensinnigen Frau mit perniciöser Anämie mehrfach zu beobachten. Gelang es, die Patientin zur Fortsetzung der alten Therapie zu bewegen, so blieb die vorerwähnte Besserung nie aus.

Auf diese Weise werden nach unseren Erfahrungen die Kranken mit perniciösem Blutbefunde infolge intestinaler Intoxikation, soweit sie nicht schon zu spät in Behandlung kommen, fast ohne Ausnahme gesund. Die Fälle mit dunkler Genese, wo die Ursache des Leidens vielleicht in einer primären Erkrankung des Knochenmarkes begründet ist, werden ebenfalls dadurch günstig beeinflußt, daß der schädigende, bisher sicher noch weit unterschätzte Einfluß der Toxine aus dem Wege geräumt wird, und so der jetzt unter besseren Ernährungsbedingungen stehende Körper eo ipso den Fehler leichter überwinden kann. Daß dies der Fall ist, beweisen 3 von uns geheilte Fälle von perniciöser Anämie, die zugleich aufmuntern müssen, im Kampfe mit dieser gefährlichen, oft mit Unrecht als sicher letal anwesehenen Krankheit, nicht von vorne herein die Waffen zu strecken.

Doch zurück zu den basophilen Granula. Wenn sie, wie wir annehmen, durch Giftwirkung entstanden sind, so sind nur

zwei Bedingungen zu erfüllen, um einwandsfrei ihre degenerative Abkunft zu beweisen. Nämlich entweder müssen die basophilen Körner als erstes Zeichen der Giftläsion die kommende Anämie anzeigen, oder sie müssen nach Entfernung der Toxinwirkung durch ihr Verschwinden den Beginn der Heilung einleiten. Das letztere trifft, wie wir gesehen haben, zu. Weit schwieriger ist es, das erstere zu beweisen, weil die Kranken nie anfangs, sondern immer erst dann, wenn die aufgetretene Anämie Berufsstörungen macht, in unsere Beobachtungen kommen. Zu dieser Zeit ist aber stets schon neben der vermehrten Zellzerstörung ein lebhaftes Regenerationsbestreben (starke polychromatophile, kernhaltige, rote Blutkörperchen) in der Zirkulation bemerkbar. Ebensowenig kann man natürlich, wenn durch Zufall ein solcher Fall von beginnender Autointoxikation entdeckt wird, dafür garantieren, daß nun auch die Giftwirkung stets progressiven Charakter haben und unbedingt zu schwerer Blutschädigung führen muß. Dies ist aber garnicht nötig; sobald nachgewiesen ist, daß die Resorption von im Intestinaltraktus gebildeten giftigen Zersetzungsprodukten basophile Granula hervorruft, ist jene Forderung ganz erfüllt. Bei der völligen Unkenntnis der chemischen Zusammensetzung dieser Toxine, sind wir nach dem jetzigen Stande unseres Wissens berechtigt, auf eine gesteigerte Eiweißzersetzung im Verdauungsapparat zu schließen, sobald bei sonst intakten Organen Indican in großen Mengen im Urin auftritt; folglich werden auch bei hohem Indicangehalt die Zerfallprodukte vornehmlich in den Kreislauf übergehen und ihre toxische Wirkung entfalten können. Hier haben wir also eine leichte Form und zugleich den Beginn der intestinalen Autointoxikation vor uns. Zwei bisher daraufhin untersuchte Fälle hatten reichlich basophile Granula im Blute. Der eine ist seiner Zeit von E. Grawitz publiziert worden, der andere entstammt meiner eigenen Beobachtung und muß schon deshalb beweisend für den Zusammenhang von Giftwirkung und Granulabildung sein, weil die körnige Degeneration sofort verschwand, als die Verdauungsstörung, die Quelle der Toxine therapeutisch beseitigt war.

So finden wir also die basophilen Körner in einer Reihe

von Krankheiten sicher durch Gifte bekannter Art (Blei) hervorgerufen; in anderen lassen sie sich, vornehmlich weil die Kenntnis der toxischen Substanz fehlt, nur mit allerdings höchster Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf Toxinwirkung zurückführen. Eine spezifische Bedeutung fur die Art der Anämie kommt also den Granula nicht zu. Wohl aber besitzen sie als Zeichen irgendwelcher Giftwirkung im Organismus eine keineswegs geringe, symptomatische Bedeutung. Aber diese allein auf klinische Beobachtung gestützte Ableitung der Genese der basophilen Körnung wird nicht eher allgemein anerkannt werden, wie der immer wieder auftauchende Versuch, sie als Regenerationsprodukte zu erklären, zeigt, bevor der Unterschied zwischen Kerntrümmern und basophilen Granulis demonstrierbar gemacht ist. Zu diesem Zwecke müssen wir

1. die Form und Anordnung beider betrachten;
2. den Vorgang der Entkernung beobachten;
3. färberische Unterschiede zu erbringen suchen (Pappenheim).

ad 1. Die basophilen Granula begegnen dem Auge des Untersuchers entweder als feinste, die ganze Zelle dicht anfüllende, mit Methylenblau tiefblau färbbare Stäubchen oder als kleinste Pünktchen und Splitterchen, die hin und wieder zu einem gröberen Korn zusammengeflossen sind, oder zuletzt als derbe deutlich zählbare unregelmäßig geformte Kugeln. Zeitweise hat man den Eindruck, als würde bei der Vergrößerung der Granula die Zelle Hb-ärmer. Bei allen Zellen mit normalen Hb-Gehalt sind die basophilen Körner ungefähr gleichmäßig im Protoplasma verteilt, wird aber der Erythrocyt so arm an Hb, daß sich die der Delle entsprechende Gegend nicht mehr oder nur sehr schwach färbt, so sind die Granula in dem hämaglobinreichen Rande sichtbar. Pappenheim sieht hierin deshalb einen gegen die Kernabkunft sprechenden Grund, weil die Körnchen nicht die Stelle des ursprünglichen Kernes einnehmen. Ich kann ihm dabei nicht folgen, denn erstens weiß man nie bestimmt, an welcher Stelle der Kern zu Grunde gegangen ist, und zweitens erscheint mir der Unterschied auch zu gering, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

Meines Erachtens kann man daraus mit Sicherheit nur folgern, daß die basophilen Granula gewisse Beziehungen zum Hb haben müssen.

Öfter sieht man Erythrocyten, deren Protoplasma fast gar nicht mehr gefärbt ist, die aber die denkbar deutlichsten Granula führen. Es macht ganz den Eindruck als leite die körnige Degeneration die Zerstörung des Hb und weiterhin den Untergang der Zelle ein. Legt man in solchen Fällen die Kernabkunft der Granula zugrunde, so müßten die Kerntrümmer die ganze Lebenszeit der Zelle überdauert haben. Dies widerspricht aber dem karyorhektischen Prozesse, der die schnellste Elimination der Kerne bestrebt, ist also unmöglich.

ad 2. Vielleicht gelingt es beim Studium der Entkernung weitere Einblicke zu gewinnen. O. Israel, Pappenheim und Bloch haben sich längere Zeit hindurch mit dem Studium der Entkernungs-Vorgänge im Blut und Knochenmark beschäftigt, und besonders die beiden letztgenannten sind auf Grund ihrer umfangreichen histologischen Untersuchungen zu dem Schlusse gekommen, daß basophile Granula dabei nicht entstehen. Bloch gibt zu, daß ihm, wie auch Bettmann erwähnt (zitiert bei Bloch) Zellbilder mit Kernzertrümmerung begegnet sind, die mit der basophilen Körnchenbildung viel Ähnlichkeit hatten, allerdings mit der Einschränkung, daß trotzdem der karyorhektische Prozeß stets schon daran zu erkennen war, daß, im Gegensatz zu der oft kaum zählbaren Menge der Granula, höchstens 7—9 Kerntrümmer zu finden waren.

Bei meinen nur am menschlichen Blute und Knochenmarke vorgenommenen Untersuchungen bin ich trotz gleicher Färbung niemals in Verlegenheit gekommen, Kerntrümmer und und Granula zu verwechseln. Der sichtbare Unterschied in Zahl und Gestalt gab stets die unbedingte Zugehörigkeit zu diesen respektive jenen Gebilden.

Ein weiterer, zuerst von E. Grawitz erhobener Einwurf gegen die Kernabkunft der Granula ist in ihrem sehr seltenen Vorkommen im Knochenmark begründet. Hier, an dem Entstehungsorte der Erythrocyten, müßte die hochgradigste basophile Körnung, die überhaupt angetroffen werden kann,

sichtbar sein, wenn sie bei der Regeneration entstände. In Wirklichkeit findet sie sich aber im Knochenmark so gut wie nie. Die beiden Fälle, wo Bloch und Litten basophil granulierte rote Blutkörperchen — wenn ich nicht irre, jeder nur eins — im Marke angetroffen haben, sind aufs Natürlichste dadurch erklärt, daß das körnig degenerierte Blut als ernährendes Medium auch das Knochenmark durchströmt und so vereinzelte körnig entartete Zellen dem Beschauer vor Augen bringen wird.

Wie ganz anders müßte aber das Bild der basophilen Degeneration im Marke ausfallen, wenn sie nur entfernt der des zirkulierenden Blutes entsprechen sollte? Um dies Fehlen zu entschuldigen, sind die verschiedenartigsten Gründe herangeholt worden, z. B. Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung von Mark und Blut, die beim ersteren die präformierten basophilen Körner nicht zur färberischen Darstellung gelangen ließen. Wer beantwortet, gesetzt die letzte Voraussetzung träfe zu, denn aber die Frage, warum färben sich im Marke die intakten Kerne so schön, die zertrümmerten (basophilen Granula) aber nicht?

Wenn Schmidt als Begründung hierfür von einer schlechten Färbbarkeit der Erythrocytenkerne im Knochenmarke redet, so kann man darauf nur antworten, daß er unzweckmäßige oder verdorbene Farben verwandt, oder ganz andere nicht hierher gehörige Zellen vor Augen gehabt hat, da gerade die starke Färbbarkeit der Erythroblastenkerne dazu dient, den Anfänger aus der Menge von Zellen im Knochenmarke auf diese Jugendform der roten Blutkörperchen aufmerksam zu machen und von uns allen in zweifelhaften Fällen als eins der sichersten diagnostischen Merkmale neben der radiären Kernfigur gehandhabt wird. Wir sehen also, daß die Begründung der Kernabkunft auch hier, wie stets, bei einem bestimmten Punkte versagt und nur unter ziemlich gekünstelten Bedingungen aufrecht erhalten wird.

ad 3. Den sichersten differential-diagnostischen Unterschied zwischen Granula und Kerntrümmern kann aber nur die Färbung ergeben.

Die gleiche Färbbarkeit mit basischen Farbstoffen hat,

wie gesagt, den Hauptanlaß gegeben, Kern und Körner auf einen gemeinsamen Ursprung zurückzuführen, trotzdem schon Weigert ausdrücklich davor warnt, aus der gleichen Farbenaffinität auf gleiche chemische Zusammensetzung zu schließen. Außerdem trifft diese gleiche Färbbarkeit nicht einmal für alle Farbstoffe, besonders nicht für die Farbgemische zu. Mit Ziemann-Romanowski-Lösung z. B. färben sich die Kerne und gröberen Kernbröckel violett, die basophilen Granula aber rein blau. Bei der Verwandtschaft zwischen Blau und Violett lasse ich aber den Einwurf gelten, daß die gröberen, auch dichter gefärbten Partikel dem Auge des Beobachters violett, die feinen, fast molekularen Granula mehr blau erscheinen können.

Dies immerhin auffällige tinktorielle Verhalten wird noch beim Gebrauch von Ehrlichs Triacidlösung erweitert. Mit diesem Gemisch färben sich die Kerne und ihre gröberen Trümmer durch Methylgrün grünlich-grau, die basophilen Körner dagegen, wie Bloch und Pappenheim unter allseitiger Bestätigung nachwiesen, garnicht. Dieser gewichtigen Tatsache suchen Litten und Engel dadurch an Beweiskraft zu nehmen, daß sie die Färbkraft des Methylgrün, der basophilen Komponente im Triacidgemisch, für zu schwach erklären, um diese „letzten Spuren eines Kernes" noch färben zu können. Ich stehe hier völlig auf Blochs Seite, der hinweist, daß mit dieser Lösung die Kerne stets gut gefärbt sind, und darum nichts zu der Annahme berechtigt, für Kerntrümmer reiche das Färbvermögen nicht aus. Sollten wir nicht besser annehmen, daß Methylgrün als Kernfarbe deswegen die Granula nicht färbt, weil sie Abkömmlinge des Protoplasma sind?

„Wir besitzen in Methylgrün einen basischen Farbstoff, der viele Eiweißkörper nicht färbt, der aber vermöge seiner Affinität zu Nuclein und Nucleinsäure ein ausgezeichneter Kernfarbstoff ist." Diese Worte Fischers (zitiert bei Bloch) sind von Bloch und besonders von Pappenheim durch zahlreiche Färbungsversuche bestätigt. In Praxi färbt wirklich das Methylgrün nur den Kern und seine Abkömmlinge. Ein weiterer basischer Farbstoff, das rot färbende Pyronin besitzt nach Pappenheim eine große Affinität für das Protoplasma, haupt-

sächlich für das der Lymphocyten. Bringt man also beide Farbstoffe in richtige Mischung, so muß das Methylgrün alles, was zum Kern gehört, grün, das Pyronin aber alles Protoplasma mit basischer Affinität rot färben. Diese Voraussetzung hat mein unten angegebenes Farbgemisch aufs glänzendste bestätigt. Jene an mehreren hundert Präparaten erprobte Lösung tingiert stets die Kerne und ihre karyorhektischen Trümmer blaugrün, die basophilen Körner aber intensiv rot (siehe Tafel I). Dabei ist völlig gleichgültig, ob die Granula infolge von Bleivergiftung, intestinaler Intoxikation, oder bei perniciöser Anämie aufgetreten waren.[1])

Diesen Unterschied in der Kern- und Körnchenfärbung erwähnt Bloch in seinen „Beiträgen zur Hämatologie" in aller Kürze, ohne ihm aber die wichtige differential-diagnostische Bedeutung beizulegen. Meiner Ansicht nach ist mit diesem Unterschiede in der Färbung der strikte Beweis erbracht, daß Kern und Körnchen genetisch nichts miteinander zu tun haben. Der einzig mögliche Einwand, die Kerntrümmer könnten bei ihrem weiteren Zerfall eine derartige Umwandlung in ihrer Färbbarkeit erfahren, wird sofort dadurch zurückgewiesen, daß alle Kernbröckel, solange sie sichtbar bleiben,

[1]) Die Kombination von Methylgrün und Pyronin ist zuerst von Pappenheim empfohlen worden, und zwar anfangs in wässeriger, später in 2 p.c. Karbollösung. Diese letzte Vorschrift kam mir leider zu spät vor Augen, sodaß ich mich längere Zeit vergeblich mit alkalischen und alkoholischen Lösungen abgemüht habe, ehe folgende Zusammenstellung als die zweckmäßigste erkannt wurde:

I.	Acid. carbol. liquefact	0,25
	Aq. dest.	100,0
	Methylgrün pur.	1,0
II.	Acid. carbol. liquefact	0,25
	Aq. dest.	100,0
	Pyronin pur.	1,0

15 Teile von I werden mit 35 Teilen von II gemischt, durchgeschüttelt, filtriert, und die Farbe ist gebrauchsfertig und gut haltbar. Färbungsdauer bis 5 Sekunden. Ich empfehle dieses kurze Einwirken des Farbgemisches darum, weil auf dem zart gefärbten Untergrunde die Kontraste von blaugrün und rot am besten zum Ausdruck kommen. Zur Fixation diene nur Heißluft, da bei Alkoholhärtung stets Mißerfolge eintreten.

immer ihre Affinität zur Kernfarbe deutlich bewahren, und daß alle Übergangsbilder von grün zu rot fehlen, abgesehen von der Unwahrscheinlichkeit, daß die eben noch mit der Kernfarbe tingierten Kerntrümmer sich ohne weiteres plötzlich mit der spezifischen Protoplasmafarbe färben sollten.

Die basophilen Granula können danach nur vom Zellprotoplasma abstammen, jede andere Erklärung ist unhaltbar.

Die dazu nötige chemische Veränderung ist noch völlig unbekannt; es wäre denkbar, daß sie ähnlicher Art ist, wie sie bei den Polychromatophilen sichtbar wird, zumal da in vielen Fällen die Grenze zwischen beginnender feinster basophiler Körnung und Polychromatophilie mit dem Auge kaum zu ziehen ist.

Bekanntlich gehen die Meinungen über den Ursprung der Polychromatophilie noch recht auseinander. P. Ehrlich sah sie früher als Protoplasma-Degeneration, an bedingt durch Gerinnungsprozesse im Eiweiß oder durch mollekulare Umlagerung der Zellsubstanz. Ullmann und Margliano schließen sich dieser Ansicht an. Von anderen wird sie dagegen mit Recht als ein Zeichen der Regeneration angesprochen, da viele kernhaltige rote Blutkörpchen, also Jugendformen, ebenfalls polychromatophile Färbung zeigen. Vielleicht sind beide Annahmen richtig. Unanfechtbar läßt sich dies jedenfalls nur dann entscheiden, wenn es einmal gelungen ist, eine rote Blutzelle während ihrer ganzen Lebensdauer vom Ursprung an bis zu ihrem Untergange dauernd zu beobachten.

Jawein und P. Schmidt fassen die Erklärung der Polychromatophilie noch enger und behaupten, daß allein bei dem Untergang des Kernes — durch Lysis seiner basisch gefärbten Substanz im Protoplasma — die basische, polychromatophile Färbung der Erythrocyten zustande käme. Dies ist sicherlich ein Irrtum. Denn erstens müßte dann bei allen polychromatophilen Erythroblasten schon ein Kern gelöst sein, um in genannter Weise die Färbung zu verändern. Zweitens könnte bei der Methylgrün-Pyroninfärbung der blaugrün gefärbte Kern nach seiner Auflösung doch auch nur Blaugrünfärbung des Protoplasma hervorrufen. Dies ist aber niemals der Fall, sondern die polychromatophilen Zellen nehmen im

Gegenteil nur die rote Protoplasmafarbe an und tingieren sich je nach der Höhe der Basophilie stets in allen Abstufungen von Rot, rot-grün-bräunlich, bis zum orthochromen Grün der normalen Blutkörperchen. Daraus geht hervor, daß die Polychromatophilie auf einer Veränderung des Zellprotoplasma selbst beruhen muß.

Irgend ein weiterer Anhalt für die regenerative oder degenerative Abkunft dieser Veränderung ließ sich auf färberischem Wege auch nicht darstellen. Darum tut man gut vorläufig eine Mittelstellung einzunehmen und in der Polychromatophilie im allgemeinen eine Regenerationsform zu sehen, ohne aber dabei die Möglichkeit außer acht zu lassen, daß auch eine Altersveränderung der Zelle eine gleiche Änderung der Färbbarkeit bedingen kann.

Zum besseren Verständnis der weiterhin bei der Pyronin-Methylgrünfärbung erzielten Resultate, erscheint es angebracht, eine kurze tabellarische Übersicht über das tinktorielle Verhalten der einzelnen zelligen Elemente des Blutes zu geben. Vorausschicken muß ich, daß selbstverständlich mit diesem Gemisch zweier basischer Farbstoffe auch nur die basophilen Zellbestandteile sichtbar gemacht werden können, während die eosinophilen und nentrophilen Granulationen der Leukocyten und Myelocyten ungefärbt bleiben. Bei letzter Zellform fand sich, so oft der Kern noch nicht differenziert war, eine auffällige splittrige und kugelförmige Verteilung von Grün und Rot im Zellleibe. Das Kernkörperchen hatte merkwürdigerweise stets den roten Farbstoff aufgenommen und hob sich als kleine rote Kugel oder Scheibe schön gegen den blaugrünen Kern ab.

Als Beispiel diene seiner Reichhaltigkeit an pathologischen Zellformen im Blute wegen die perniciöse Anämie.

A. Leukocyten.

			Protoplasma
Multinukleäre Leukocyten	a) eosinophile	Kern blaugrün	ungefärbt
	b) neutrophile		hellbläulich
	c) basophile		rot granuliert
Lymphocyten	a) große		hellrosa mit einzelnen dunkelroten Granula
	b) kleine		purpurrot, oft granuliert

B. Erythrocyten.

Megaloblasten (Fig. 10 u. 11, Taf. I)	Kern blaugrün	orthochrom	hellgrün
Normoblasten (Fig. 7 u. 8, Taf. I)			
Erythrocyten (Fig. 3 u. 5, Taf. I)	—— wenn <		
Erythroblasten mit Kerntrümmern (Fig. 9, 13, Taf. I)	Kern u. Kerntrümmer blau	polichromatophil	rot — bräunlich grün
Erythroblasten mit Kerntrümmern (Fig. 14, Taf. I) und basophilen Granula			Granula rot
Erythrocyten mit Granula (Fig. 4 u. 6, Taf. I)			" "

Blutplättchen stets verwaschen blaugrün gefärbt.

Dieselbe Kranke bei der ich zwei Monate hindurch täglich obige Färbung erproben konnte, erlag späterhin einer sekundären Infektion durch Tuberkulose, so daß ich gute Gelegenheit hatte, zwei Stunden post exitum gewonnenes Knochenmark mit gleicher Farbmischung zu behandeln.

Auch hier waren alle Kerne und Kernbröckel mit Methylgrün, alles basophile Protoplasma mit Pyronin gefärbt. Basophile Granula wurden ebensowenig wie die megaloblastische Degeneration des Markes (Ehrlich) gefunden. Das einzige, was man eventuell als pathologisch hätte bezeichnen können, war eine unwesentliche Vermehrung der Erythroblasten, besonders der Kerntrümmer.

Um nun allen Einwänden begegnen zu können, habe ich diese Farblösung fünf Monate hindurch bei allen vorkommenden Krankheitsfällen mit basophiler Körnung stets mit gleichem Resultate angewandt. Am instruktivsten waren die Bilder von Erythroblasten, die neben blaugefärbten Kerntrümmern zugleich rote basophile Granula führten. Ein einziger Blick auf solche Zelle genügt, um endgültig den Streit über die regenerative oder degenerative Abkunft der basophilen Körner zugunsten der letzteren zu entscheiden.

Wir kommen also auf Grund der bisherigen klinischen und mikroskopischen Untersuchungen zu folgenden kurz zusammengefassten Ergebnissen:

1. Das Auftreten von basophilen Granula ist, unabhängig von der Regeneration, bei Saturnismus und Blutzersetzung im Darm sicher, bei perniciöser Anämie

und Autointoxikation wahrscheinlich bedingt durch die schädliche Wirkung von zum Teil noch unbekannten Giftstoffen.

2. Ist durch Färbung nachgewiesen, daß die basophilen Körner nicht bei der Regeneration durch Kernzertrümmerung, sondern durch Degeneration des Protoplasma selbst entstehen.

3. Die Polychromatophilie wird nicht bedingt durch Auflösung der Kernsubstanz, sondern ebenfalls durch eine Veränderung des Zellprotoplasma allein.

Ob sich schließlich mit Methylgrün-Pyronin auch jener von A. Plehn im Malariablute gefundene Unterschied zwischen den körnigen Gebilden, d. h. zwischen Latenzformen der Parasiten und echten Granulis, zum Ausdruck bringen läßt, kann ich aus Mangel an Material nicht enscheiden. Bisher ist es mir bei allerdings schon Jahre alten und überhaupt nicht mehr gut färbbaren Präparaten nicht gelungen. Jedenfalls dürfte die Vermutung zur Nachprüfung anregen.

Wir kommen nun zu einer weiteren, sicher degenerativen Veränderung der roten Blutkörpchen, zu den Poikilocyten. Sie gibt sich in einer starken Verzerrung der äußeren Form kund; die Zellgrenzen sind dabei häufig weniger scharf als normal. Neben mäßigen Größenunterschieden finden sich vornehmlich Birnen-, Flaschen-, Hantel-, Pessar-, und Sternformen. Die kleinen, wie mattgefärbte Kugeln aussehenden Zellen werden von E. Grawitz treffend als Krüppelform bezeichnet. Diese letzten hält Ehrlich für Abschnürungsprodukte, und er hat wahrscheinlich das Rechte getroffen, da solche Vorgänge am Protoplasma hin und wieder dem Auge des Beobachters begegnen und auch von mir selbst des öfteren konstatiert sind. Die anderen scheinen dadurch zu entstehen, daß die Zelle an sich weniger fest gefügt ist und deshalb jeder äußeren Läsion eher nachgibt.

Diese Formveränderung der Erythrocyten kommt bei vielen Arten von Anämie z. B. öfters bei Chlorose und länger bebestehender posthaemorrhagischer Anämie, wenn auch nur in mäßigem Grade vor. Die ausgesprochene Poikilocytose ist

aber immer der Ausdruck einer ernsthaften Läsion und findet sich ausschließlich wohl nur bei perniciöser Anämie vor.

Eine ähnliche, wenn auch anders zu erklärende Formveränderung der roten Blutzellen tritt uns in den Megalo- und Mikrocyten entgegen. Die ersten zeichnen sich durch schlechtere Färbbarkeit, unregelmäßige Konturen, wenig sichtbare Dellenbildung und vor allem durch ihre bis aufs doppelte der Normocyten anwachsende Größe aus. Ob sie durch Quellung in der Zirkulation entstehen oder schon im Marke präformiert waren, ist unsicher. Im letzteren Falle würde es sich dann um Jugendformen handeln, und ihr Vorkommen im Knochenmarke eine gewisse Erklärung finden. Megalocyten treten bei vielen Anämien mit gesteigerter Regeneration auf und sind in solchen Fällen wahrscheinlich als junge Zellen anzusehen. Ein spezifisches Merkmal für die Art der Grundkrankheit kommt ihnen nicht zu.

Im Gegensatz zu diesen Erythrocyten mit Volumenvermehrung fallen die Mikrocyten durch abnorme Kleinheit auf. In Gestalt und Form weichen sie von der Norm nicht ab. Auch diesen Zellen wird ein verschiedener Ursprung untergelegt. Eichhorst sieht in ihnen Jugendformen, Quincke dagegen Altersveränderungen. Litten bringt ihr Auftreten mit einer Verschiebung des Salzgehaltes im Blute in Verbindung. Biernacki behauptet in neuester Zeit, daß diese Formveränderung durch Abgabe von Plasma aus dem Zellleibe an die Blutflüssigkeit bedingt sei. Beweise für die Richtigkeit der einzelnen Theorien stehen noch aus.

Meiner Ansicht nach kann auch sehr wohl ein Teil der Mikrocyten von den Mikroblasten des Markes herstammen. Denn einerseits findet sich eine Vermehrung der Mikrocyten hauptsächlich da, wo im Knochenmarke oder im Blute Mikroblasten zur Beobachtung gelangen, andererseits kann man an diesen kernhaltigen kleinen Zellen einen Entkernungsmodus in der Zirkulation verfolgen, der genau dem der Normoblasten entspricht. Darum liegt die Annahme nahe, daß aus dieser Zwergform der Erythroblasten nach der Entkernung rote Blutkörperchen von entsprechender Kleinheit, Mikrocyten, werden. Diese letzte Entstehungsart ist vielleicht häufiger und wichtiger, als man bisher angenommen hat.

Hieran schließe sich eine kurze Betrachtung der Blutplättchen, die gewissermaßen eine Zwischenstellung zwischen weißen und roten Blutkörpehen einnehmen. „Sie treten als haemoglobinlose, kontraktile schollige Gebilde auf, die wahrscheinlich infolge vermehrter Adhaerenz (vergleiche Thromben) häufig zu größeren Plaques zusammenfließen“ (E. Grawitz). Von den drei Erklärungen für ihre Genese sind die beiden ersten, die eine präformierte Form mit eigener Entwicklung (Hagen, Bizzozero) oder anders eine Herkunft von den Kernen zerfallener Leukocyten (Lilienfeld, Häuser) annehmen, zugunsten der Dritten verlassen worden, und die meisten Autoren sehen die Blutplättchen jetzt als Abkömmlinge der Erythrocyten an. Legt man diese Annahme zu Grunde, so sind wiederum noch zwei Möglichkeiten vorhanden, nämlich sie können vom Protoplasma oder vom Kern abstammen. Arnold und Schwalbe nehmen Abschnürungsvorgänge am Protoplasma an und bringen so, wie auch Pappenheim einwendet, Mikrocyten und Blutplättchen auf gleichen Ursprung zurück. Engel, Hirschfeld und vor allen Pappenheim schließen von ihrer ausgezeichneten Färbbarkeit mit Kernfarben auf eine Kernabkunft, bedingt durch Karyolyse der Erythroblastenkerne. E. Grawitz legt keine einheitliche Entstehungsart für die Blutplättchen zu Grunde und nimmt nach eigenen Beobachtungen an, daß sie aus roten und weißen Zellen abstammen können.

Mir fiel bei meinen Untersuchungen immer auf, daß starke Zellregenerationsvorgänge im Blute von einer auffallenden Vermehrung der Blutplättchen begleitet waren, ganz gleichgültig, ob es sich um einfachen Ersatz nach Blutverlusten, oder um sekundäre Deckung eines durch vermehrte Zerstörung bedingten Zelldefizits handelte. Färbte ich solche Präparate mit der Pyronin Methylgrünlösung, so war die Erklärung hierfür bald gefunden.

Alle Blutplättchen hatten sich dann mit dem kernfärbenden Methylgrün etwas verwaschen aber deutlich blaugrün gefärbt. An einer großen Anzahl von polychromatophilen, also mit Pyronin in verschiedenen Schattierungen rot gefärbten, Erythrocyten fand sich nun ein den Blutplättchen völlig

gleichenden Körper, der oftmals dem nicht mehr gut färbbaren, etwas ausgelaugten Kerne ähnlich sah und dunklere, unregelmäßige, strichförmige Faltenbildung erkennen ließ. An einzelnen Zellen waren die blaugrün gefärbten Stellen entweder beim Ausstreichen oder spontan aus dem Zentrum, dem früheren Platze des Kernes, mehr in die Peripherie gerückt, hin und wieder sogar der Mutterzelle schon völlig entschlüpft oder nur noch mit einem dünnen, rötlichen Protoplasmafaden mit ihr verbunden. Sollten dies auch Artefacte sein, so zeigen sie doch, daß die blaugrüne Stelle im Zellinnern ein eigenes zusammengehöriges Gebilde ausmacht und nicht, wie ich zuerst annahm, einfach einem mehr orthochrom gefärbten Protoplasmaheerde entspricht. Die aus dem Erythrocyten ausschlüpfenden Gebilde waren jedenfalls in Form und Färbbarkeit nicht mehr von den benachbarten Blutplättchen zu unterscheiden, und darum möchte ich hierin einen Beleg sehen für die Entstehungsweise von mindestens einem Teile der Plättchen.

Wie weit außerdem noch Leukocytenkerne dabei beteiligt sind, entzieht sich der Beurteilung. Eventuell entstehen gar alle Blutplättchen aus den Kernen der Erythrocyten; genügendes Material wird ja andauernd geliefert, und ihr vermehrtes Auftreten bei Regenerationsprozessen wäre dann in gleichem Sinne gut erklärt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht meinem hochverehrten Chef und Lehrer Herrn Prof. E. Grawitz für die liebenswürdige, bereitwillige Unterstützung und Anregung bei meinen Untersuchungen und für die wichtigen Ratschläge bei der Zusammenstellung der gewonnenen Resultate meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Arnold: Betrachtungen über Kerne und Kernteilung in den Zellen des Knochenmarkes. Dieses Archiv Bd. 93, S. 97.
2. Derselbe: Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkzellen. Dieses Archiv Bd. 144, S. 67.
3. Askanazy: Über interessante Fälle von perniciöser Anämie. Ztschr. für klin. Med. Bd. XXI, 1892.
4. Derselbe: Berliner klin. Wochenschr. 1899, No. 25.

5. Askanazy: Deutsch. med. Wochenschr. 1899.
6. Bloch: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43, Hft. 5 u. 6.
7. Derselbe: Berl. klin. Wochenschr. 1900, No. 47.
8. Derselbe: Deutsche med. Wochenschr. 1899, V. 279.
9. Bizozzero: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes. Dieses Arch. Bd. 90.
10. Cohn: Münch. med. Wochenschr. 1900, No. 6.
11. Deetjen: Untersuchungen über die Blutplättchen. Dieses Archiv Bd. 164, S. 239.
12. Ehrlich: Die anämischen Butbefunde. 1891.
13. Derselbe: Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. T. I. 1891. Berlin.
14. Derselbe: Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charitéeannalen Bd. X. 1885.
15. Ehrlich und Lazarus: Die Anaemie. Wien 1898.
16. Ehrlich, Lazarus und Pinkus: Leukämie. Nothnagels therap. Monatsh. Bd. 8.
17. Eichhorst: Die perniciöse Anämie. Leipzig 1878.
18. Grawitz, E.: Klin. experiment. Bluntuntersuchungen.
    a) Centralblatt f. innere Med. 1900, No. 3.
    b) Zeitschrift für klin. Med. Bd. 21, H. 5, 6.
19. Derselbe: Über körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1899, No. 36.
20. Derselbe: Die klinische Bedeutung und experimentelle Erzeugung körniger Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1900, No. 9 u. No. 7.
21. Derselbe: Über plasmotrope und plasmolytische Giftbildung im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 52.
22. Derselbe: Zu dem Artikel von G. Jawein, Berl. klin. Wochenschr. No. 46.
23. Derselbe: Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Berl. klin. Wochenschr. 1901, No. 24.
24. Hamel: D. Arch. für klin. Med. Bd. 67. 1900.
25. Derselbe: Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 16 u. 17.
26. Hirschfeld: Über die Entstehung der Blutplättchen. Dieses Archiv Bd. 166.
27. Jawein: Über Ursprung und Bedeutung der basoph. Körner und der polychromatophilen Degeneration in den roten roten Blutkörperchen. Berliner kin. Wochenschr. No. 35.
28. Jogischess: Dissertation, Berlin 1900.
29. Litten: Berl. med. Wochenschr. 1877, No. 1.
30. Derselbe: Über basophile Körnungen in den roten Blutkörperchen. D. med. Wochenschr. 1899, No. 44.
31. Loewenthal: D. med. Wochenschr. 1902.
32. Michaelis und Wolff: Über Granula im Lymphocyten. Dieses Arch.

34. Moritz: Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 5.
35. von Noorden: Die Bleichsucht. Wien 1897.
36. Pappenheim: Die Bildung der roten Blutscheiben. Dissertation, Berlin 1895.
37. Derselbe: Münch. med. Wochenschr. 1901, No. 24.
38. Derselbe: Grundriß der Farbchemie. Berlin 1901.
39. Derselbe: Diskussion über Schmidts Vortrag. Münchener med. Wochenschr. 1903.
40. Plehn: Über Tropenanämie. Deutsche med. Wochenschrift 1899, No. 28, 29.
41. Derselbe: Immunität und Latenzperiode. Verlag von Fischer.
42. Schmauch: Dieses Arch. 1899, Bd. 167, S. 201.
43. Schmidt: Monographie. Verlag Fischer, Jena.
44. Derselbe: Vortrag in der Hamburger biol. Ges. Münchener med. Wochenschr. 1903.
45. Schur und Loewy: Über das Verhalten des Knochenmarkes. Ztschr. für klin. Med. Bd. 40, S. 412.
46. Strauß: Basophile Körnchen in roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1900, No. 37.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. Löffler-Färbung:
a) orthochromer (normaler) } Erythrocyt.
b) polychromatophiler } Erythrocyt.

Fig. 2. Löffler-Färbung:
basophil granulierte Erythrocyten
a) orthochrome } Grundfarbe.
b) polychromatophile } Grundfarbe.

Fig. 3. Methylgrün-Pyroninfärbung: orthochrome Erythrocyten, Normo-Megalocyten, Poikilocytose.

Fig. 4. Methylgrün-Pyroninfärbung: orthochrome Erythrocyten mit basophilen Granula (rot gefärbt), Normo-Megalo-Mikrocyten.

Fig. 5. Methylgrün-Pyroninfärbung: Polychromatophilie in verschiedener Intensität. Der Megalocyt ist am stärksten polychromatophil.

Fig. 6. Dieselben mit basophilen Granula (rot gefärbt).

Fig. 7. Methylgrün-Pyroninfärbung: Normoblasten mit orthochromem Protoplasma.

Fig. 8. Dieselben mit polychromatophilem Protoplasma.

Fig. 9. Methylgrün-Pyroninfärbung: Karyorhexis und Karyolysis bei orthochromem und polychromatophilem Protoplasma.

Fig. 10. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit orthochromen Protoplasma.

Fig. 11. Dieselben mit polychromatophilem Protoplasma.

Fig. 12. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit brsophilen Granula (Kernblau, Granula rot).
Fig. 13. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit Kernzertrümmerung.
Fig. 14. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit blauen Kerntrümmern und roten Granula.

IV.
Beitrag zur Lehre von der symmetrischen Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüse.

Von
Dr. med. Wallenfang,
Volontärassistenten.
(Aus dem Pathol. Institut der Universität Marburg.)

Obschon seit der ersten Veröffentlichung Miculiczs „Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen" eine ganze Reihe derartiger Fälle untersucht und beschrieben worden ist, so konnte dennoch bisher keine einheitliche Ansicht über das Wesen und insbesondere die feineren pathologisch-histologischen Vorgänge bei der Erkrankung erzielt werden, ein Umstand, der uns Grund genug schien, folgenden Fall, der uns freundlicherweise von Herrn Professor Heidenhain in Worms zur Untersuchung überlassen wurde, zu veröffentlichen, um damit möglicherweise zur Klärung der Verhältnisse beizutragen.

Was den klinischen Verlauf des Falles anbelangt, so wurde derselbe bereits ausführlich von Herrn Prof. Baas, Worms, in der Zeitschrift für Augenheilkunde, Bd. 10, 1903, geschildert. An dieser Stelle sei deshalb nur bemerkt, daß die Erkrankung einen 77jährigen Maschinenputzer betraf, bei welchem hauptsächlich die beiden Tränendrüsen von dem Prozeß ergriffen waren; die Tumoren waren allmählich so groß geworden, daß die oberen Lider die Augen fast ganz bedeckten, und das Sehen dadurch fast ganz aufgehoben war. Merkwürdigerweise waren die großen Speicheldrüsen gar nicht beteiligt, dagegen waren

die kleineren Schleimdrüsen der Schleimhaut des Mundes hinwiederum sehr stark vergrößert. Dasselbe war der Fall bei den Drüsen der Schleimhaut des Kehlkopfeinganges, der durch ihre Schwellung so weit verengt war, daß eine beträchtliche Stenose bestand. (Bericht von Herrn Prof. Heidenhain.) In mehreren Sitzungen wurden die Drüsen von Herrn Prof. Heidenhain exstirpiert, und in Formalin gehärtet uns zur Untersuchung übersandt. Wir betteten die einzelnen Knoten in Celloidin ein und färbten die Schnitte nach van Gieson mit Hämotoxylin - Eosin, polychrom. Methylenblau, Pyronin, nach Gram, und auf Tuberkelbazillen.

Die mit van Gieson behandelten Schnitte lassen erkennen, daß die Stützsubstanz der einzelnen Geschwulstknoten von einer größeren Zahl regellos angeordneter, breiter Bindegewebszüge gebildet wird, die sich vielfach verästeln, immer feiner werden und schließlich ein feinmaschiges Reticulum bilden, ganz in der Art, wie wir es beim Lymphknotengewebe finden. Stellenweise läßt sich jedoch auch bei Anwendung stärkster Vergrößerung das Reticulum nicht mehr nachweisen, indem es von dichtgedrängten Haufen der weiter unten beschriebenen Zellen endweder verdrängt oder zum wenigsten verdeckt wird. Die Bindegewebsfibrillen erscheinen zum Teil geschwollen und kernarm, an vielen Stellen sehr dicht zusammengelagert, gelegentlich auch zu mehr hyalinen, breiten Streifen von intensiv roter Farbe zusammengeschmolzen. Diese breiteren, vielfach infolge der hyalinen Degeneration homogen erscheinenden Bindegewebszüge finden sich mit Vorliebe in der Umgebung der Gefäße, die in ziemlich großer Anzahl vorhanden sind, und dann auf dem Querschnitt wie von einem breiten, rotgefärbten Ring eingesäumt erscheinen. Bezüglich ihres Inhaltes sei bemerkt, daß derselbe keine Abweichungen von der Norm, insbesondere keine Vermehrung der leukocytären Elemente erkennen läßt. Die ehemalige Drüsenkapsel ist in den meisten Fällen noch deutlich erkennbar, doch ist sie an vielen Stellen förmlich auseinandergerissen und aufgesplittert, indem die unten beschriebenen Zellen sie durchwuchern und in die umliegenden Gewebe, z. B. in die Muskulatur eindringen.

In dem bindegewebigen Gerüst eingebettet liegen, bald diffus angeordnet, bald zu dichteren Haufen sich zusammenschließend, Zellen verschiedener Art, ohne daß man jedoch den Eindruck gewinnt, daß diese Zellanhäufungen zu irgend einem Gewebsbestandteil eines normalen Lymphknotens eine besondere Beziehung unterhielten. Am besten kann man an Pyroninpräparaten erkennen, daß es sich vorwiegend um lymphocytenartige Zellen handelt, die einen rundlichen oder bisweilen leicht eingekerbten Kern besitzen, der in seiner Größe ähnlichen Schwankungen unterworfen ist, wie in den kleinen und großen Lymphocyten des menschlichen Blutes. Die kleineren Formen besitzen ein dichtes, die größeren ein lockeres Chromatin-

netz ohne deutliche Kernkörperchen. Auch die Größe des Protoplasmaleibes ist großen Schwankungen unterworfen, indem er bald einen kaum sichtbaren Saum, bald eine breite Hülle darstellt. Besondere Granulationen des Protoplasmas treten nicht hervor; es ist in den Pyroninpräparaten, soweit es überhaupt deutlich hervortritt, gleichmäßig rötlich gefärbt. Unter den größeren Elementen finden sich nun einzelne Zellen, deren Leiber eine intensive Färbung, und zwar in Form tiefroter, scholliger Elemente aufweisen, während der Kern eine mehr oder weniger radförmige Anordnung des Chromatinnetzes erkennen läßt. Diese als Plasmazellen aufzufassenden Gebilde stehen ihrer Zahl nach weit hinter den vorher beschriebenen Lymphocyten zurück, nur in den Bindegewebspartien, welche die Gefäße begleiten, sind sie in größerer Anzahl vorhanden. Beide Zellformen, Lymphocyten und Plasmazellen, weisen hier und da Kernteilungsfiguren auf. In scharfem Gegensatz zu ihnen stehen große Zellen mit breitem Protoplasmasaum und schwachgefärbtem, bläschenförmigem Kern, der in der Regel 1—2 scharf hervortretende Kernkörperchen aufweist. Das Protoplasma ist völlig ungekörnt und blaß. Zum Teil haben diese Zellen runde, zum Teil mehr ovale bis spindelige Form; in beiden Fällen dürfte es sich wohl um quer- resp. längsgetroffene Fibroblasten oder Endothelien, d. h. Abkömmlinge der fixen Elemente handeln. Diese Zellen leiten über zu eigentümlichen, großen rundlichen, riesenzellenartigen Zellen, die durch den Besitz von 2—3, bisweilen noch mehr, großen, in der Form sehr wechselnden Kernen ausgezeichnet sind. Ihrer feineren Struktur nach gleichen diese Kerne denjenigen der zuletzt genannten Elemente.

Erhaltenes Drüsengewebe fanden wir nur in zwei von den zahlreichen untersuchten Geschwulstknoten, die der Lippenschleimhaut entnommen waren. Die aus den Tränendrüsen hervorgegangenen Geschwülste ließen nirgendwo erhaltenes Drüsengewebe erkennen. Wo es sich in den beiden Knoten vorfindet, handelt es sich auch nur um ziemlich spärliche Reste einzelner Acini, deren Tunica propria und Epithel jedoch relativ gut erhalten ist, und deren schleimiger Inhalt beweist, daß sie noch bis vor kurzem in funktionsfähigem Zustande waren. Hier und da machen sich allerdings Degenerationszustände bemerklich, indem die Kerne der Epithelien schwächere Färbbarkeit aufweisen und die Zellen selbst sich von der Tunica propria abgelöst haben und in ziemlich regelloser Anordnung das Drüsenlumen ausfüllen; doch läßt sich hierbei die Tunica propria noch deutlich erkennen. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Drüsengängen sind ausgefüllt mit dem oben beschriebenen zellreichen Gewebe, ohne daß man jedoch den Eindruck bekommt, als würden die Drüsengänge von ihm erdrückt. Merkwürdig ist jedoch an diesen Stellen das reichliche Vorhandensein mächtiger Riesenzellen, die von den früher erwähnten völlig verschieden sind. Es handelt sich meist um außerordentlich protoplasmareiche Gebilde, welche die mannigfaltigsten Formen aufweisen. Bald sind sie mehr rundlich, bald mehr oval, bald erscheint das Protoplasma scharf begrenzt, bald verliert es sich ohne scharfe Grenze im

Nachbargewebe. In weitaus den meisten Fällen sind sie in unmittelbarer Nähe von Drüsenschläuchen gelegen. Besonderes Interesse bieten unter diesen Riesenzellen noch diejenigen, welche eine deutliche, sichelförmige Gestalt aufweisen, und zwar so, daß die Concavität sich um einen oder auch um mehrere dicht bei einander gelegene Drüsenlumina herumlegt und die Tunica propria fest umklammert. Diese engen Beziehungen, sowie der Umstand, daß sie sich nur in den um die Drüsenschläuche herumgelegenen Geschwulstteilen finden, sprechen unseres Erachtens entschieden dafür, daß es sich hier um echte Fremdkörperriesenzellen handelt, die mit der Zerstörung der Tunicae propriae, welche dem vordringenden Geschwulstgewebe den stärksten Widerstand bieten, betraut sind. In der Tat konnten wir in einzelnen Fällen gerade dort einen Untergang der Tunica propria konstatieren, wo eine solche Riesenzelle ihr dicht angelagert war. Von den mehrkernigen oben genannten Geschwulstriesenzellen unterscheiden sie sich durch ihren außerordentlichen Reichtum an Kernen, die sehr regelmäßig gebaut, bald mehr blaß, bald mehr dunkel gefärbt sind und ovale Gestalt haben. Ihre Anordnung läßt manchmal eine gewisse Regelmäßigkeit erkennen, indem sie bald randständig, bald dichtgedrängt in der Mitte gelegen sind. Mastzellen sind nur in geringer Anzahl, eosinophile Zellen überhaupt nicht vorhanden. Bakterien lassen sich ebenfalls nicht nachweisen. Geringe Mengen von bräunlich gefärbtem Pigment finden sich teils in den Zellen aufgespeichert, teils anscheinend frei im Gewebe liegend; so besonders in der Nähe von breiteren, die Gefäße begleitenden Bindegewebszügen.

Epikrise.

Bei der Entscheidung der Frage, zu welcher Gruppe von Geschwülsten der vorliegende Fall zu rechnen sei, möchten wir zunächst kurz auf die bisher gemachten Beobachtungen zurückkommen. Miculicz legte in dem von ihm beschriebenen Falle den Hauptwert auf die Rundzelleninfiltration. „Die Hauptmasse des Tumors bestand aus einem ziemlich gleichmäßig angeordneten Gewebe kleiner Rundzellen. Die Zellen liegen stellenweise dichter beisammen, an anderen Stellen ist zwischen ihnen ein feines Reticulum zu erkennen. Vereinzelte größere Zellen lassen deutliche Kernteilungsfiguren erkennen. In dieser kleinzelligen Hauptmasse erscheinen teils einzeln, teils gruppenweise die anscheinend unveränderten Acini der Speicheldrüsen. Sie sind durch das Rundzellengewebe gewissermaßen auseinandergedrängt, auseinandergeworfen, das eigentliche Drüsengewebe spielt dabei eine passive Rolle.“ In Anbetracht dessen, daß es sich also bei den Geschwülsten fast nur um das Vor-

kommen der einen Zellform, nämlich die für das lymphatische Gewebe typischen kleinen Rundzellen handelt, müssen wir Miculicz beipflichten, wenn er auf Grund dieser Beobachtungen zu dem Resultat kommt, daß es sich bei dem Prozeß um eine einfache Entwicklung lymphadenoiden Gewebes handelt, das den Untergang des eigentlichen Drüsengewebes dadurch herbeiführt, daß dasselbe durch die Rundzellenwucherung auseinandergedrängt und schließlich erdrückt wird. Die späteren Autoren, vor allem Tietze und Kümmel, schließen sich im allgemeinen der Ansicht Miculicz' an und erklären die Geschwülste ebenfalls für einfache, lymphadenoide Wucherung. Tietze durfte um so mehr hierzu berechtigt sein, als er nicht allein ein mit dem von Miculicz beschriebenen, im übrigen ziemlich übereinstimmendes Gewebe, sondern sogar rundliche Zellanhäufungen fand, die große Ähnlichkeit mit Lymphfollikeln hatten, die sogar im Zentrum hellere Stellen aufwiesen, die dem Aussehen von Keimzentren entsprachen. Sein Fall unterscheidet sich jedoch insofern von dem zuerst genannten, als er außer den Rundzellen noch große Riesenzellen konstatieren konnte, die zum Teil mit zahlreichen wandständig gestellten, zum Teil mit spärlicheren, seltener nur mit einem größeren Kern versehen waren. Er faßt diese Zellen auf als Bildungszellen, als Gewebszellen, die in Teilung begriffen sind. Doch will er den Gedanken nicht von der Hand weisen, daß es sich möglicherweise um Fremdkörperriesenzellen handele, die dem Einschluß von Bakterien ihre Entstehung verdanken, obschon solche nicht gefunden wurden. Kümmel konnte eine noch größere Mannigfaltigkeit der Zellen insofern feststellen, als er neben den Lymphocyten, die allerdings bei weitem überwogen, hier und da einen mehrkernigen Leukocyten, ebenso vereinzelt mononukleäre Zellen mit hellem, breitem Protoplasmahof und einem schwach tingierten, großen, bläschenförmigen Kern fand. Auch er sah in seinen Schnitten Riesenzellen mit eigentümlich glasigem Aussehen, mit meist einem, zuweilen zwei bis drei, selten noch mehr Kernen, die nur eine zarte Färbung annahmen. Sie machten auf ihn sehr stark den Eindruck von im Zerfall begriffenen Zellen; er bringt sie in Zusammenhang mit dem Absterben der spezifischen Drüsenzellen, indem er sie für ihre

letzten Reste hält. In der Nähe dieser Riesenzellen finden sich meist viele eosinophil gekörnte Leukocyten. Von den pseudoleukämischen und leukämischen Erkrankungen der Tränen- und Speicheldrüsen glaubt Kümmel diese isolierte Erkrankung der genannten Drüsen als besondere Krankheitsform, die er Achroocytose nennt, trennen zu müssen. Doch fügt er hinzu: Es läßt sich aber nicht leugnen, daß manche Krankheitsfälle Übergangsstufen zwischen der unschuldigen lymphoiden Degeneration der genannten Drüsen und den genannten verderblichen Prozessen darzustellen scheinen; bei diesen wird eben der weitere Verlauf über die Zugehörigkeit zur einen oder anderen Gruppe entscheiden.

Dieser von den drei genannten Autoren vertretenen Ansicht vom rein lymphatischen Charakter der Geschwülste trat zuerst Hirsch entgegen. Die Rundzellen überwogen zwar auch in den von ihm untersuchten Schnitten. Die Verteilung der Zellen war dabei eine fast gleichmäßige, eine typische Anordnung ließ sich nicht erkennen. Dagegen stellte er an vielen Stellen den direkten Übergang der Rundzelleninfiltration in neugebildetes Bindegewebe fest. Außerdem fiel ihm die allgemeine, zum Teil sehr hochgradige Degeneration des Drüsenparenchyms auf. Er glaubte an den Präparaten „sämtliche Übergangsformen von dem Undeutlichwerden der Zellgrenzen, Körnelung des Protoplasmas, schlechter Tingierbarkeit der Kerne bis zum vollständigen Zerfall“ beobachten zu können, wobei schließlich große Zellen resultieren, mit mehreren meist ungeordnet durcheinanderliegenden, im Gegensatz zu den Rundzellen nur sehr schwach tingierten Kernen. Demgemäß hielt er diese großen Zellen nicht für echte Riesenzellen, sondern für sogenannte Conglutinationsriesenzellen, gebildet aus den Resten der untergegangenen Drüsenepithelien. Der Umstand, daß er die Degenerationen des Parenchyms auch an solchen Acinis feststellen konnte, die wenig oder gar nicht von Rundzellen eingeschlossen waren, veranlaßte ihn, den Untergang der Drüsenepithelien als einen selbständigen Vorgang zu betrachten, der nicht etwa dadurch hervorgerufen würde, daß die Acini vom umliegenden Gewebe erdrückt würden. Da er ferner, wie schon erwähnt, an vielen Stellen direkten Übergang der

Rundzelleninfiltration in neugebildetes Bindegewebe, d. h. Zellen mit mehr länglichem Kern, feststellen konnte, so kam er zu der Überzeugung, daß es sich bei dem ganzen Prozeß überhaupt nicht um eine einfache, lymphatische Wucherung handeln könne, da aus lymphatischem Gewebe niemals Bindegewebe hervorgehen könne. Er glaubt vielmehr, daß eine entzündliche Rundzelleninfiltration, ein diffuser, chronisch indurierender Prozeß vorliege, der anfangs zu einer bedeutenden Volumenzunahme, später zu einer hochgradigen Schrumpfung der erkrankten Drüse führe. Eine derartige Schrumpfung trat in der Tat in dem von ihm beschriebenen Falle an nicht exstirpierten Geschwulstknoten ein. Die ganze Erkrankung bildet also nach Hirschs Ansicht ein Analogon zu dem von Charcot beschriebenen Bilde der hypertrophischen Lebercirrhose, bei der es ebenfalls nach anfänglicher entzündlicher Infiltration des periportalen Bindegewebes schließlich zu hochgradiger Schrumpfung kommt. Hirsch bezeichnete daher die Krankheit als „Cirrhose der Tränen- und Mundspeicheldrüsen". Schwer in Einklang zu bringen ist hiermit jedoch der in neuester Zeit von Haeckel beobachtete Fall, bei welchem ein zweimaliges An- und Abschwellen der erkrankten Drüsen bemerkbar wurde und eine Kombination mit ausgedehnten pseudoleukämischen Infiltraten der Haut, die über den ganzen Körper zerstreut waren, bestand. Im übrigen bot der Fall jedoch merkwürdigerweise mikroskopisch manche Übereinstimmung mit den Hirschschen Bildern, so insbesondere die selbständige Degeneration der Drüsenepithelien, verbunden mit der Bildung sogenannter Conglutinationsriesenzellen, sowie der allmähliche Übergang aus der Rundzelleninfiltration in festeres Bindegewebe mit länglichen Kernen, bis zum straffen, faserigen Bindegewebe. Trotzdem ist Haeckel geneigt, in seinem Falle eher eine selbständige, lymphatische Wucherung, als eine entzündliche Cirrhose anzunehmen. In dieser Auffassung wurde er bestärkt durch die in der Literatur vorhandene Beobachtung einer Kombination von symmetrischer Erkrankung der Tränendrüsen, bezw. der Tränen- und Speicheldrüsen mit leukämischen und pseudoleukämischen Drüsenschwellungen. Eine sichere Entscheidung, ob sein Fall in die Gruppe der pseudoleukämischen Drüsen zu stellen ist, wagt Haeckel nicht zu fällen.

Was nun unseren eigenen Fall anbelangt, so glauben wir auf Grund der in unseren Schnitten gemachten Beobachtungen der von Hirsch vertretenen Ansicht nicht beitreten zu können. Gegen eine primäre Degeneration des Drüsenepithels und einfache reaktive Wucherung des Bindegewebes spricht unseres Erachtens die überaus starke Wucherung der neugebildeten Zellen, die sich über das Gebiet der Kapsel in das umliegende Gewebe, wie z. B. die Musculatur erstreckt. Bezüglich der in der Nähe der Drüsenschläuche gelegenen Riesenzellen kamen wir allerdings anfangs auf den Gedanken, daß es sich vielleicht um die von Hirsch beschriebenen Conglutinationsriesenzellen handeln könne. Genauere Untersuchungen, die wir an Serienschnitten anstellten, lehrten jedoch, daß davon keine Rede sein konnte; denn einmal fehlte den Riesenzellen jede Andeutung einer Tunica propria, dagegen zogen sich bei einzelnen Riesenzellen feine Bindegewebsfibrillen mitten zwischen den Kernen hindurch, sodaß diese sozusagen einen Knotenpunkt bildeten, eine Erscheinung, die bei Riesenzellen mehrfach schon gemacht wurde, deren Vorhandensein man sich jedoch schlecht erklären kann bei der Annahme, daß die Zellen conglutinierte, degenerierte Drüsenepithelien darstellen. Dagegen sprach auch schon die regelmäßige ovale Form und die ziemliche typische Anordnung der Kerne. Die nahen Beziehungen, die die Zellen andererseits, wie oben geschildert, zu den noch vorhandenen Drüsenschläuchen zeigten, ließen uns zu der Überzeugung kommen, daß es sich hier um sogenannte phagocytäre Fremdkörperriesenzellen handelt, die mit den Geschwülsten an und für sich nichts zu tun haben, sondern lediglich mit der Zerstörung der Drüsenschläuche, speziell mit der Einschmelzung der Tunica propria betraut sind.

Die mikroskopischen Bilder entsprachen aber auch keineswegs denjenigen, die wir bei einfacher Wucherung des lymphatischen Gewebes bei chronischen Reizzuständen zu sehen gewohnt sind. Die Geschwulstknoten bestanden nicht lediglich aus den für das lymphadenoide Gewebe typischen kleinen Rundzellen mit relativ großem Kern und schmalem Protoplasmasaum, sondern die überwiegende Mehrzahl stellte die größere Form der Lymphocyten dar, welche im Lymphknotengewebe

nur in den Keimcentren physiologischerweise vorzukommen pflegen. Eigentümlich waren ferner die fibroblastenähnlichen Elemente, sowie die beschriebenen größeren Zellformen mit gewöhnlich 2—3 unregelmäßig geformten Kernen, die wir als eigentliche Geschwulstriesenzellen bezeichnen möchten. Daneben konnten wir noch das ziemlich reichliche Vorhandensein von Plasmazellen, zumal in den um die Gefäße herum gelegenen Gewebspartien konstatieren. Es herrschte demnach eine für das einfache hyperplastische Lymphom ungewöhnliche Mannigfaltigkeit unter den vorhandenen Zellformen vor, Wir glaubten daher, weit eher berechtigt zu sein, die Geschwülste den sogenannten pseudoleukämischen Lymphomen zurechnen zu dürfen. Ohne auf die umfangreiche Literatur über die pseudoleukämischen und lymphosarkomatösen Neubildungen genau eingehen zu wollen (s. Paltauf in Lubarsch-Ostertag III. 1896. Abt. II. p. 652), sei hier nur kurz auf die knappe und klare Schilderung Kaufmanns hingewiesen. Nach ihm zeigen die pseudoleukämischen Lymphome histologisch annähernd normalen Lymphdrüsentypus nur mit größerem Zellenreichtum, teilweise aber eine so große zellige Hyperplasie, daß die Struktur verwischt wird und die größte Ähnlichkeit mit leukämischer Hyperplasie entsteht; doch sind die Zellen meist nicht so gleichmäßig, sondern im allgemeinen größer, vielkerniger, und auch förmliche Riesenzellen kommen vor." Wie weit diejenigen Formen pseudoleukämischer Schwellungen, bei welchen besonders die Riesenzellen auftreten, eine modifizierte Tuberkulose darstellen (Sternberg), müssen weitere Untersuchungen lehren. Jedenfalls geben charakteristische Fälle mit großen Zellen und Riesenzellen oft negative Impfresultate. Zu den gleichen Ergebnissen gelangte auch Reed in seiner kürzlich erschienenen Publikation. Die von ihm gegebenen Abbildungen der histologischen Befunde echter Fälle von Hodgkinscher Krankheit decken sich durchaus mit unseren Befunden. Reed betont freilich neben der Mannigfaltigkeit der Zellen besonders den Reichtum an eosinophilen Zellen, der früher schon von Goldmann und anderen hervorgehoben worden war. Daß in unseren Schnitten die eosinophilen Zellen vollständig fehlten, ist wohl auf den Umstand zurückzuführen, daß die Stücke in Formol

gehärtet waren, das nach unseren Erfahrungen in gewissen Konzentrationen gelegentlich die Färbbarkeit der eosinophilen Granula aufhebt.

Hiervon abgesehen, dürften also die mikroskopischen Bilder unseres Falles am ehesten mit den Befunden bei den pseudoleukämischen Lymphomen übereinstimmen, nur spielt sich der Prozeß hier nicht in größeren Gruppen von Lymphdrüsen ab, sondern ist auf die Gegend der Tränen- und kleinen Speicheldrüsen der Schleimhaut des Mundes beschränkt. Auch die Ausbreitung der Geschwülste entspricht keineswegs den Erfahrungen, die man in dieser Beziehung beim einfachen Lymphom gemacht hat. Während diesem nämlich bezüglich der Ausbreitung insofern eine Grenze gezogen ist, als der Prozeß niemals die Drüsenkapsel überschreitet und auf das Nachbargewebe übergreift, hat in unserem Falle der Prozeß nicht nur die Drüsenkapsel überwuchert, sodaß stellenweise nur noch Andeutungen derselben vorhanden waren, sondern ist auch in das umliegende Gewebe eingedrungen. In dieser Beziehung entsprechen die Geschwülste allerdings auch nicht den reinen aleukämischen Lymphomen, sondern nähern sich mehr dem in dem üblichen Sinne bösartigen Lymphosarkom. Doch scheint uns dies nicht von besonderem Belang zu sein, wenn man bedenkt, daß es zwischen den beiden zuletzt genannten Geschwulstformen so mannigfache Übergänge gibt, daß sich hier überhaupt keine strengen Grenzen ziehen lassen.

Unterziehen wir die früher publizierten Fälle einer kritischen Betrachtung, so glauben wir bei einer größeren Zahl derselben in den histologischen Schilderungen eine bemerkenswerthe Mannigfaltigkeit unter den Zellformen konstatieren zu können, die es vielleicht gerechtfertigt erscheinen läßt, auch diese Fälle, statt zu den einfachen Lymphomen, zu dieser besonderen Art, nämlich den pseudoleukämischen zu rechnen. Unter den neueren Fällen scheint uns dies bei dem Haeckelschen sicher zuzutreffen, und zwar insofern, als derselbe mit ausgedehnten, pseudoleukämischen Infiltraten an den verschiedensten Körperteilen verbunden war. Für den pseudoleukämischen Charakter sprach ferner das zweimalige Auftreten und Zurückgehen der Schwellungen nach Eintritt einer schweren fieberhaften Ente-

ritis. Ähnliche Abschwellungen nach Eintritt infektiöser Erkrankungen konnten Mikulicz und Kümmel beobachten. Es entspricht dies der bekannten Tatsache, daß gerade bei pseudoleukämischen Affektionen durch hinzutretende Infektionskrankheiten, so insbesondere Erysipel, bisweilen ein An- und Abschwellen der Drüsentumoren hervorgerufen wird.

An dieser Stelle möchten wir einen von Velhagen neuerdings als „Mycosis fungoides" beschriebenen Fall nicht unerwähnt lassen, der zu genannten Fällen in nahen Beziehungen steht und vielleicht ebenfalls zu den pseudoleukämischen Affektionen zu rechnen ist. Bei einer 72jährigen Frau fanden sich neben zahlreichen unter der Haut gelegenen Geschwulstknoten, die über den ganzen Körper verbreitet waren, in der Gegend beider Tränendrüsen Tumoren, bei denen kurz vor dem Tode der Patientin eine Abschwellung eingetreten war. Die mikroskopischen Bilder ließen auch hier manche Ähnlichkeit mit dem oben geschilderten Bilde der pseudoleukämischen Lymphome erkennen, wichen in manchen Punkten von dem Bilde der „Mycosis fungoides" ab.

Neben diesen neueren Fällen von Combination symmetrischer Tränen- und Speicheldrüsenerkrankung mit pseudoleukämischen Erkrankungen der Haut und der Lymphknoten liegt nun in der älteren Literatur eine Reihe von Fällen vor, wo entweder die symmetrisch erkrankten Tränendrüsen allein oder die Tränen- und Mundspeicheldrüsen zusammen mit pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen, ja sogar mit echter Leukämie verbunden waren. (Die Literatur dieser Fälle siehe bei Kümmel und W. Hochheim). Scheiden wir die echt leukämischen Erkrankungen aus und betrachten wir nur die Gruppe der pseudoleukämischen Erkrankungen, bei denen gleichzeitig symmetrische Schwellung der Tränen- und Speicheldrüse bestand, so läßt sich förmlich eine continuierliche Reihe zwischen isolierter Erkrankung der Speichel- und Tränendrüsen und allgemeiner Pseudoleukämie nachweisen. Es liegt daher wohl der Gedanke nahe, wie er auch von Mikulicz und anderen bereits in Erwägung gezogen wurde, die reine symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen, soweit sie nicht etwa auf bekannte Infektionen oder gar echte Geschwulstbildung zurückzuführen ist, als eine pseudoleukämische Er-

krankung des in den Drüsen gelegenen lymphatischen Gewebes anzusehen. Daß normalerweise in den Mundspeicheldrüsen lymphatisches Gewebe vorhanden ist, lehren die Untersuchungen von Heidenhain, Neisse und v. Brunn. Für die Tränendrüsen ist das Vorkommen derselben von Axenfeld[1]) mit Sicherheit nachgewiesen.

Wenn bisher für den pseudoleukämischen Charakter dieser isolierten symmetrischen Tränen- und Speicheldrüsenschwellungen kein direkter Beweis aus den histologischen Untersuchungen erbracht werden konnte, so lag das zum Teil daran, daß der Prozeß entweder zu weit vorgeschritten oder in Rückbildung begriffen war. So zeigte der Fall Hirsch das Bild der fibrösen Umwandlung, wie es in den harten Lymphomen gefunden wird.

Die vorliegende Untersuchung bringt den Beweis, daß auch in solchen Fällen isolierter Schwellung der lymphatischen Apparate der Tränen- und Speicheldrüssn die für Pseudoleukämie charakteristischen Veränderungen vorhanden sein können. Damit ist natürlich über die Aetiologie der Schwellungen nichts ausgesagt. Die üblichen Härtungen auf Mikroorganismen fielen sämtlichst negativ aus. Impfungen konnten, da das Material gehärtet in unsere Hände gelangte, nicht mehr ausgeführt werden. Wir können nur sagen, daß neben symmetrischer echter Tumorbildung der Tränen- und Speicheldrüsengegend, neben den bekannten, gelegentlich symmetrisch auftretenden infektiösen Entzündungen desselben, wie Mumps, Tuberkulose, Aktinomykose, Syphilis eine Erkrankung vorkommt, die von dem lymphatischen Gewebe der Drüsen ihren Ursprung nimmt, keine einfache Hypertrophie desselben darstellt, sondern histologisch den pseudoleukämischen Prozessen gleicht. Ob die letzteren stets eine einheitliche Ätiologie haben, wissen wir nicht. Doch ist es wahrscheinlicher, daß verschiedene bakterielle und nicht bakterielle Gifte solche spezifischen Schwellungen hervorrufen können. So wird es auch für die isolierten pseudoleukämischen Schwellungen der Tränen- und Speicheldrüsengegend sein. Daß die in Betracht kommenden Noxen bald nur diese, bald nur jene Lymphknotengruppe treffen, bald diffuse Schwellung des lymphatischen Apparates hervorrufen, kann uns

[1]) Axenfeld, Berl. klin. Wochenschr. p. 42. 1894.

nicht in Erstaunen setzen, da solche wechselnden Affinitäten zu bestimmten Geweben auch bei anderen Infektionen und Intoxikationen beobachtet werden. Die eigentümliche Beschränkung des pseudoleukämischen Prozesses auf die Speichel- bezw. Tränendrüsen läßt den von Baas und anderen geäußerten Gedanken, daß bestimmte, von den Drüsen ausgeschiedene Stoffe den Reiz zur Wucherung des lymphatischen Gewebes ausgeübt haben, nicht völlig unberechtigt erscheinen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Aschoff, für die freundliche Durchsicht der Präparate meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

v. Brunn, Die Lymphknoten der Unterkieferspeicheldrüsen. Arch. f. klin. Chirurgie 1903. Bd. 69. Heft. 3.

Haeckel, Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Erkrankungen der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Arch. f, klin. Chirurgie. Bd. 69, 1903. p. 191.

Goldzieher W., Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Orbitaltumoren, Zeitschr. f. Augenheilkunde Bd. VII. 1902. p. 9 (angeblich Syphilis, doch sind die histologischen Befunde nicht genau geschildert.)

Hirsch, Ein weiterer Beitrag zur Lehre von der Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1898. Bd. III. p. 381.

Hochheim, Ein Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Lid- und Orbitaltumoren. Arch. f. Ophthalmologie. Bd. 51. 1900. p. 347.

Kaufmann, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. II. Aufl. Berlin. 1901. p. 134.

Kümmel, Weitere Beiträge zur Lehre der symmetrischen Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. 1898. Bd. II. p, 111.

v. Mikulicz, Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Beitr. zur Chirurgie, Festschrift für Billroth. Stuttgart 1892.

Neisse, Über den Einschluß von Parotisläppchen in Lymphknoten. Anatomische Hefte. 1902.

Tietze, Beitrag zur Lehre von den symmetrischen Erkrankungen der Tränen- und Mundspeicheldrüsen, Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie. 1896. Bd. XVI. p. 816.

Reed, On the pathological changes in Hodgkins disease with special reference to its relation to tuberculosis. The Johns Hopkins Hospital Reports Vol. X, pag. 133. 1902/03.

V.

Zur Pathologie des chromaffinen Systemes.

(Aus der Prosektur des k. k. Kaiser Franz Josef-Spitales in Wien.)

Von

Dr. Jos. Wiesel.

In einer vor kurzem erschienenen Arbeit „Zur pathologischen Anatomie der Addisonischen Krankheit“[1] versuchte ich, an der Hand von fünf anatomisch genau untersuchten Fällen die Bedeutung des sog. chromaffinen Gewebes für das Zustandekommen des eigentümlichen Symptomenkomplexes darzulegen. Ich kam in dieser Arbeit zu dem Schlusse, daß der Morbus Addisonii eine primäre Erkrankung des chromaffinen Systemes sei, der erst sekundär auf die Rinde und auf den ganglionösen Abschnitt des Sympathicus übergreife. Diese anatomisch durchaus begründete Tatsache gibt den Schlüssel zum Verständnis jener Fälle, die trotz hochgradigster Zerstörung der Nebennieren keinen Morbus Addisonii bekamen, sowie jener, bei denen trotz Erhaltenseins der Nebennieren klinisch Morbus Addisonii manifest wurde. In betreff der Einzelheiten sei auf die zitierte Arbeit selbst verwiesen.

Es ist eine anatomisch erhärtete Tatsache, daß, besonders bei jugendlichen Individuen, auch der außerhalb der Nebenniere liegende Abschnitt des chromaffinen Systemes besonders ausgiebig entwickelt ist, so daß mir ein Fall von Morbus Addisonii bei einem fünfzehnjährigen Individuum besonders willkommen war.

Aus der Krankengeschichte, in die ich dank der Liebenswürdigkeit des Hofrates von Schrötter — auf dessen Klink der Patient lag — Einsicht nehmen durfte, sei folgendes hervorgehoben: Im Alter von 4 Jahren Brust- und Bauchfellentzündung. Seit dieser Zeit besteht Husten. Während der Schulzeit eiteriger Ohrenfluß, sowie Eiterung am r. Fuße. Im Jahre 1902 heftiges Nasenbluten, das sich durch etwa 12 Tage wiederholte. Im Jahre 1903 sollen die Hände braun geworden sein, ebenso fielen schwarze Pünktchen im Gesichte auf. Seit etwa 2 Monaten erbricht der Knabe häufig nach dem Essen, ohne besondere Störung des sonstigen Wohlbefindens.

In der allerletzten Zeit vor seiner Aufnahme ins Spital reißende Schmerzen in der r. unteren Extremität. Ferner unstillbares Erbrechen. Heftiges Nasenbluten.

Aus dem Status praesens bei der Aufnahme ins Spital sei nur erwähnt, daß die Gesichtshaut schmutziggelb ist, auf dem Nasenrücken und den Wangen finden sich mehrere (14) punktförmige, bis stecknadelkopfgroße, circumscripte, bräunlich-schwarze, nicht erhabene Pigmentflecke. Die Hautfarbe des Halses ist bräunlich, ebenso die Zehen und das Dorsum pedis. Am 5. Juni 1903 exitus letalis.

Die klinische Diagnose lautete: Otitis media suppurat. chronia sinistra, Residualprozeß nach Otitis media dextra, Meningitis tbc.? Tbc. der Lungen, rechtsseitige Verlagerung des Herzens durch alten, schwieligen Prozeß. Tbc. der Nbn.?

Die Obduktion (Assistent Dr. Bartel) ergab folgenden Befund: Morb. Addisonii, chron. Tbc. beider Nebennieren (beide Nebennieren vergrößert, derb, von hanfkorn- bis erbsengroßen, teilweise verkästen Knoten durchsetzt, Rinde und Mark nicht mehr zu unterscheiden). Pigmentierung der allgemeinen Körperdecken, insbesondere der Bedeckung des Genitales, pigmentierte Papillen des Zungengrundes, Pigmentflecke seitlich am rechten Zungenrand. Chron. Tbc. der r. Lunge, Pleuritis tuberculosa rechts mit schwieliger Verwachsung der rechten Lunge mit der Thoraxwand und Bildung eines alten, abgesackten Eiterherdes an der Basis der rechten Lunge. Starke Retraktion der rechten Thoraxwand, Verlagerung des Herzens nach rechts. Total-Atelektase der rechten Lunge, subakute Aussaat von Tuberkeln in beiden Lungen, Tuberkel in der Leber, fettige Degeneration des Herzmuskels, der Leber und der Nieren. Frische Meningitis tuberculosa mit sehr spärlichen kleinsten Knötchen in der Fossa Sylvii. Hydrocephalus internus.

Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Doc. Stoerk erhielt ich die einschlägigen Präparate. Schnitte durch beide Nebennieren, durch sympathische Halsganglien, den Plexus solaris, sowie solche durch den Nierenhilus samt dem ihn umgebenden Gewebe.

Die Nebennieren erscheinen vollständig durch den tuberkulösen Prozeß destruiert. An Stelle der Marksubstanz derbes, fibröses Gewebe, von einzelnen käsigen, mit Riesenzellen versehenen Herden durchsetzt. Die Rinde ebenfalls bis auf minimalste Reste von Fasciculata-Zellen untergegangen. In den Schnitten durch den Plexus solaris finden wir die Ganglienzellen zum größten Teile erhalten und normal, aber keine Spur von chromaffinen Zellen; dagegen Schwielenbildungen und vereinzelte käsige Herde. An einigen Ganglienzellen befindet sich die von mir beschriebene Aufnahme von Chromsalzen (Chromaffinität) der Ganglienzellen. Der gleiche Befund ließ sich an den Halsganglien erheben: auch am Nierenhilus — einem Lieblingssitze chromaffiner Körper bei jugendlichen Individuen — fanden sich keine chromaffine Zellen, dagegen einzelne Schwielen und rechts eine kleine, bloß aus Rinde bestehende accessorische Nebenniere.

Wir finden also auch in diesem Falle von Morbus Addisonii, daß das chromaffine Gewebe völlig untergegangen ist, ebenso wie ich es an den früher publizierten Fällen nachweisen

konnte. Was diesen Fall hervorhebenswert macht, ist das jugendliche Alter des Patienten. Denn wir finden in diesem Alter de norma das chromaffine System völlig ausgebildet, auch die Marksubstanz hat ihre postembryonale Entwicklung vollendet, und nirgends finden sich in diesem Alter Involutionserscheinungen an den uns hier interessierenden Organen. Auch die Tatsache, daß wir bei unserem Falle chronische Ganglienzellen finden, die wohl von den Pigmenten und Lipochromen zu unterscheiden sind, deckt sich mit den früher erhobenen Befunden.

Der zweite Fall, von dem ich zu berichten habe, betrifft eine 16jährige Virgo, die auf der III. medizinischen Abteilung (Prof. Ortner) unseres Spitales als Tuberkulose der Lungen, des Genitales und der Nieren geführt wurde. Aus der Krankengeschichte sei nur soviel hervorgehoben, daß kein einziges Symptom bestand, welches klinisch zur Annahme eines Morbus Addisonii berechtigt hätte. Die Patientin kam am 1. September vorigen Jahres zur Obduktion, die ich vornahm.

Die anatomische Diagnose lautete: Phtisis tuberculosa pulmonum cum pleuritide tuberculosa chronica bilaterale. Tuberculosis caseosa et fibrosa glandularum suprarenalium, Tuberculosis renum, vesicae urinariae et genitalium chronica. Tuberculosis miliaris subacuta peritonaei. Amyloidosis hepatis, lienis et renum.

Die Leiche bot an keiner Stelle der Haut und der Schleimhäute trotz genauester Untersuchung eine abnorme Pigmentierung dar. Selbst an den physiologisch stärker pigmentierten Stellen (Warzenhöfe, Axillae und Genitale) ist die Pigmentierung entschieden unter der Norm.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten nach der in meiner Arbeit über die pathologische Anatomie des Morbus Addisonii angegebenen Technik die beiden Nebennieren, ferner die großen Bauchganglien, die Gegend des Nierenhilus, sowie eine große Reihe von Ganglien des Grenzstranges aus allen Körperregionen.

Die Untersuchung der Nebennieren lieferte zunächst die Tatsache, daß das Parenchym des Markes vollständig, das der Rinde bis auf unbedeutende Reste geschwunden war und an seiner Stelle derb-fibröses Bindegewebe, sowie käsige Herde lagen.

Der Plexus solaris zeigte an den Ganglienzellen keine Veränderungen. Es fanden sich aber angelagert an die Ganglien mächtige Haufen chromaffiner Zellen, deren Plasma in typischer Weise durch das Chromsalz gelb und braun gefärbt war. Einzelne Körper waren so groß, daß sie auf dem Schnitte deutlich makroskopisch sichtbar waren. Auf einem Querschnitt konnten durch große Strecken des Plexus drei große chromaffine Körper beobachtet werden. Außerdem fanden sich zwei wohlerhaltene, bloß aus Rindengewebe bestehende accessorische Nebennieren. Auch in den Plexus suprarenalis, hypogastricus, sowie angelagert an die Grenzstrangganglien ließen sich chromaffine Zellen reichlich nachweisen. Die Ganglienzellen ließen überall die Chromreaktion vermissen, dagegen finden sich sehr vereinzelt solche, die Lipochrome führen.

Die Bedeutung dieses Falles liegt für mich darin, daß es sozusagen das Experimentum crucis für meine Anschauung ist, daß der Morbus Addisonii nicht eine Erkrankung der Nebenniere, sondern des chromaffinen Systemes darstelle. Trotz hochgradigster Desorganisation beider Nebennieren kam es in diesem Falle nicht zum Morbus Addisonii, weil die Erkrankung bloß auf einen Teil des chromaffinen Systemes, der Marksubstanz, beschränkt war und der außerhalb der Nebenniere liegende Teil des chromaffinen Gewebes nicht nur erhalten, sondern, wie ich nach der überaus mächtigen Ausbildung der chromaffinen Körper anzunehmen geneigt bin, direkt hypertrophisch erscheint — vielleicht als eine Kompensationshypertrophie für den durch den Ausfall des Markes gesetzten Defekt. Dem entsprechend fehlt die Chromreaktion an den Ganglienzellen, deren Auftreten bei M. A. ich als Kompensationsphänomen auffaßte. Die geringen Rindenreste, sowie die accessorischen Nebennieren für das Ausbleiben des Morbus Addisonii verantwortlich zu machen, ist nicht angängig, weil ich bei allen Fällen von vorhandenem Morbus Addisonii Rindenreste, sowie accessorische Nebennieren auffinden konnte.

In meinem nächsten Fall, den ich für mitteilenswert halte, handelte es sich um eine 18jährige kyphoskoliotische Virgo, die auf der II. mediz. Abteilung unseres Spitales (Prof. H. Schlesinger) mit der klinischen Diagnose: Cor scolioticum. Dilatat. cordis. Myodegeneratio, Hydrops uni-

versalis et Venostasis organorum lag. Aus der Krankengeschichte sei hervorgehoben, daß die Patientin in ihrer Jugend an Rhachitis litt, spät gehen lernte. Seit 2 Monaten klagt sie über Atembeschwerden und Herzklopfen, konnte allerdings schon seit ihrer Jugend nicht, ohne starkes Herzklopfen zu bekommen, schnell gehen.

Am 29. Juni Exitus letalis. Die Obduktion, die ich am folgenden Tage vornahm, lieferte im Auszug folgenden Befund: Kleine weibliche, in der Brustwirbelsäule stark rechts kyphoskoliotische Leiche. Starkes Oedem der Extremitäten. Bei der äußeren Besichtigung fiel ferner das völlige Fehlen der Crines axillae, die äußerst spärliche Behaarung des Mons veneris (wenige, kaum 1 cm lange Haare) ferner der völlig infantile Habitus der Brustdrüsen auf, die kein Parenchym fühlen ließen und kleine, kaum erhabene, pigmentlose Warzen besaßen. Die Sektion des Thorax ergab doppelseitigen Hydrothorax, totale Kompressionsatelektase der linken, nicht völlige der rechten Lunge, die an den Rändern emphysematös gebläht war. Das Herz ist im linken Ventrikel hypertrophisch. Beide Ventrikel sind dilatiert. Die Valvula bicuspidalis zart, schlußfähig, im Vorhof geringe Menge flüssigen Blutes. Die Tricuspidalis ebenfalls normal. Foramen ovale geschlossen. Der Klappenapparat der Arteria pulmonalis intact.

Bei Eröffnung der Aorta zeigt sich zunächst eine stark ausgesprochene Enge des Anfangsteiles und des Arcus. Ihre Breite im aufgeschnittenen Zustande betrug am Arcus 39 mm, statt etwa 64 mm („Daten und Tabellen", pag. 112).[12]) Die Aorta thoracica maß in meinem Falle 22 mm (statt etwa 34), die Abdominalis 10 mm (statt etwa 24). In gleicher Weise war auch die Breite der Carotiden, Subclavien, Bronchialarterien incl. Radialis und Ulnaris, ferner Iliaca, Hypogastrica, die Femoralis und ihre Äste entschieden hypoplastisch. Dabei waren die Gefäßwände dünn und zart.

Die von Virchow beschriebenen, auf Verfettung der Intima beruhenden wellen- und gitterförmigen Erhabenheiten, speziell der Aorta abdominalis, konnte ich nicht nachweisen.

Die Breitenmaße meines Falles schließen sich am ehesten denen des von Tuczek[3] beschriebenen Falles an. Die angegebenen Maße werden genügen, um die Diagnose, Hypoplasie des Aortensystemes, zu rechtfertigen.

Thymus nicht vorhanden. Aus dem weiteren Obduktionsergebnis sei noch der anatomische Befund am Genitale hervorgehoben. Schon Rokitansky hat die die Hypoplasie des Gefäßsystemes begleitende Hypoplasie des Genitales hervorgehoben. Ein neueres Beispiel ist der von Diamant[4] beschriebene Fall, bei dem ein 16jähriges Mädchen bei gleichzeitiger Enge des Gefäßsystemes in betreff ihres Genitales einem 10jährigen, noch nicht menstruierten Mädchen glich.

In meinem Falle konnte ich ebenfalls mangelhafte Ausbildung des Genitales notieren. Auf das Fehlen der Crines, sowie auf die mangelhafte Ausbildung der Mammae habe ich

Bei der Untersuchung des Sympathicus auf chromaffines Gewebe ließ sich ebenfalls der Befund erheben, daß es entschieden unterentwickelt war. Zwar fanden sich sowohl in den großen Plexusganglien, als an einigen Grenzstrangganglien chromaffine Zellen, aber nirgends in solcher Zahl und Ausbildung, wie wir sie bei gleichaltrigen Individuen, die an anderen Krankheiten starben, zu sehen gewohnt sind. Die feineren Details decken sich mit den an dem chromaffinen Abschnitte der Nebenniere erhobenen, so daß ich nicht näher darauf einzugehen habe.

Der ganglionöse Abschnitt des Sympathikus verhielt sich normal.

Fassen wir kurz zusammen, was sich bei diesem Falle erheben ließ, so ist es folgendes: Ein 18jähriges Mädchen, das von Jugend auf bei hochgradiger Kyphoskoliose an Herzklopfen und Atembeschwerden litt, stirbt an allgemeiner Hydropsie. Neben der bestehenden hochgradigen Enge des Arteriensystems, verbunden mit Infantilismus des Genitale, findet sich eine schwere Entwicklungsstörung im chromaffinen Abschnitte des Sympathicus, uud zwar sowohl am intra als am extra suprarenalen Teile.

Wenn wir uns in der Literatur nach ähnlichen Fällen umsehen, sei zunächst hervorgehoben, daß bei Hypoplasie des Gefäßsystems noch niemals ein ähnlicher Befund erhoben wurde. Allerdings finde ich in keinem Falle eine spezielle Untersuchung der Nebenniere oder des Sympathikus notiert. In der neuesten Arbeit über die Enge des Gefäßsystems, die in den „angeborenen Herzkrankheiten" von Vierodt[6] enthalten ist, findet sich ebenfalls keine Bemerkung über die Untersuchung der hier in Betracht kommenden Organe.

Überhaupt ist die Literatur über Mißbildungen der Nebenniere sehr spärlich. Von isolierter Unterentwicklung eines Abschnittes dieses Organs ist nichts beschrieben, selbstverständlich auch nicht über derartige Verhältninisse am übrigen chromaffinen System. Die Arbeiten über die Atrophie der Nebennieren sind ebenfalls nicht für unseren Fall verwertbar, da sie einerseits die ganze Nebenniere betreffen, also auch die Rinde, andererseits auf entzündlichen Veränderungen zu beruhen

scheinen, während ich meinen Fall für eine Entwicklungsstörung zu halten geneigt bin. Über Entwicklungsstörungen der Nebennieren finden wir hauptsächlich in den Arbeiten von Zander[7] und Weigert[8] Angaben. Aber die Zandersche Arbeit ist rein makroskopisch behandelt und beschreibt die Hypoplasie und Aplasie der Nebennieren im allgemeinen, ohne auf die beiden Bestandteile näher einzugehen.

Weigert untersuchte die Nebennieren bei Hemicephalie auch mikroskopisch und fand, „daß der Durchschnitt einer solchen Hemicephalennebenniere ganz dem einer normalen ähnlich ist, nur daß alles en miniature sich darstellt". Im übrigen beschäftigen sich diese beiden Arbeiten, sowie die von Magnus[9] bloß mit Veränderungen der Nebenniere bei Entwicklungsstörungen des Gehirnes. Seine Angabe, daß bei dieser Form der Entwicklungsstörung auch das obere sympathische Halsganglion beteiligt sei, widerrief Weigert.[8b]

Ich will mich enthalten, aus dem von mir erhobenen Befunde von Hypoplasie des chromaffinen Systems bei bestehender Enge des Aortensystems irgendwelche physiologische Schlüsse zu ziehen. Denn es wird notwendig sein, weitere Fälle auf das Verhalten des chromaffinen Systems zu untersuchen. Trotzdem sei hervorgehoben, daß bei der innigen Beziehung des Produktes der chromaffinen Zellen zum Kreislaufapparate Hand in Hand gehende Entwicklungsstörungen beider Systeme auch physiologisch und nicht nur anatomisch zu verwerten wären.

Mein letzter Fall, über den ich zu berichten habe, betrifft einen 18jährigen Mann, der am 18. Juli 1903, als er aus dem Schwimmbassin eines öffentlichen Bades stieg, plötzlich bewußtlos zusammenstürzte und in diesem Zustande in das Spital gebracht wurde. Der Patient ist bei seiner Aufnahme unruhig, delirierend, und zeigt ständige Zuckungen im Bereiche der mimischen Muskulatur. Aus dem Status sei hervorgehoben, daß Schwellung der cervicalen Lymphdrüsen besteht, die Herztöne sind rein, Lungen normal, Milz etwas vergrößert. Die Patellarreflexe fehlen. Am 20. Juli stirbt der Patient unter in immer kürzeren Intervallen auftretenden Konvulsionen.

Die Obduktion, die ich am folgenden Tage vornahm, lieferte folgendes Ergebnis: Männliche Leiche von kräftigem Knochenbau und Muskulatur. An den äußeren Decken nichts auffälliges. Die Sektion des Gehirnes ergibt reichlich flüssiges Blut in den Sinus, das Gehirn selbst ist hyperämisch

und leicht ödematös durchtränkt. Leptomeningen und Arterien der Basis zart. Die Sektion des Halses und des Thorax zeigte vergrößerte cervicale Lymphdrüsen, ebenso ist der follikuläre Lymphdrüsenapparat am Zungengrunde, sowie die Tonsillen hyperplastisch.

Thymus in Form eines kleinapfelgroßen, ziemlich derben Tumors vorhanden. Lungen frei, hyperämisch und leicht ödematös. Die Herzhöhlen von normalem Lumen, mit wenig flüssigem Blut gefüllt, der Klappenapparat zart.

An Leber, Milz und Nieren Hyperämie, Darm normal, die mesenteterialen Lymphdrüsen normal. Die großen Arterien von normaler Breite, Genitale dem Alter entsprechend vollständig entwickelt.

Bei der Sektion der Nebennieren läßt sich der Befund erheben, daß beide Organe kleiner sind als normal. Die Nebennieren waren ca. 20 mm hoch, 33 mm breit und 2,7 mm dick. (Betreff der normalen Maße vgl. den vorigen Fall.) Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde von normaler Breite; die Marksubstanz ist bloß an einigen Stellen als eben noch makroskopisch sichtbarer Streifen zu sehen. An den meisten Stellen scheint sich die Rinde direkt an die Lumina der zentralen Venen anzuschließen. An den großen Bauch- und Beckenganglien, sowie den Grenzstranganglien makroskopisch nichts Pathologisches.

Die anatomische Diagnose lautete: Status thymicus, Hyperplasia apparatus lymphatici ad radicem linguae et tonsillarum. Hyperplasia glandularum suprarenalium (praecipue substantiae medullaris?). Hyperaemia et oedema cerebri; Hyperaemia hepatis, renum et lienis.

Die mikroskopische Untersuchung der glandula thymus lieferte wohlerhaltenes Gewebe, an einzelnen Stellen Verfettungen. An den Nebennieren zeigte sich wiederum, daß die Hypoplasie auf mangelhafter Einwicklung der Marksubstanz in erster Linie beruhe. Wir finden ähnliche Bilder wie im vorhergehenden Falle, wenn auch reichlicher Markgewebe vorhanden ist und die einzelnen Zellen vielmehr als normal entwickelte anzusprechen sind. Allerdings zeigen auch sie nur schwache Chromierung: aber sie gleichen ihrem Baue nach viel mehr ausgebildeten Markzellen als die im vorhergehenden Falle beschriebenen. Die Unterentwicklung der Marksubstanz betrifft beide Nebennieren in gleichem Maße; die Rinde ist überall von normaler Breite, ihre Zellen dem Alter entsprechend entwickelt. An vielen Stellen durchsetzt die Rinde (Fasciculatazellen) ohne Unterbrechung das ganze Organ.

Auch an den übrigen Teilen des Symphaticus ist das chromaffine System allenthalben unter der Norm; im Plexus

suprarenalis fand ich überhaupt keine, im Sonnengeflecht recht spärliche, wenn auch ausreichend chromannehmende Zellen. Sehr spärlich war die Ausbeute an den Halsganglien.

Wir konnten also in diesem Falle neben Status thymicus eine ausgiebige Hypoplasie des chromaffinen Systems konstatieren.

Auch für derartige Befunde finde ich in der Literatur bis jetzt keinerlei Angaben. Am ehesten läßt sich mein Fall — von dem Befunde am chromaaffinen System abgesehen —, mit den Fällen Nordmanns[10] vergleichen. Er beschreibt einige Fälle von plötzlichem Tode nach dem Bade, die als Obduktionsergebnis persistierende Thymus lieferten, welchen Befund auch Nordmann für den plötzlichen Tod verantwortlich macht. Die meisten übrigen Arbeiten über Status thymicus beschäftigen sich hauptsächlich mit derartigen Befunden bei Kindern.

A. Paltauf,[11] dem wir eine ausgezeichnete Arbeit „Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tode“ verdanken, hält die Persistenz der Thymus bloß als Teilerscheinung einer allgemeinen Ernährungsstörung. Er verlegt den Schwerpunkt bei Erklärung dieser Todesart auf das Herz, das in einigen Fällen akute Dilatation und körnigen Zerfall darbot. Er hält die Gründe für den plötzlichen Herzstillstand in äußeren Umständen — Reiz des leicht erregbaren Herzens — in Berührung mit dem Wasser, den Schwimmbewegungen, gegeben.

Mit aller Reserve möchte ich nun darauf hinweisen, daß eine schlechte Entwicklung des chromaffinen Systems, dessen Sekret eine eminent blutdrucksteigernde und den Tonus der Gefäßmuskulatur (auch des Herzens) erhöhende Wirkung ausübt, für die Erklärung plötzlicher Todesfälle heranzuziehen wäre. Bei mangelhafter Lieferung dieses Sekretes würden eben Noxen, die unter normalen Verhältnissen bloß vorübergehend Hypotonie und Erniedrigung des Druckes im Arteriensystem hervorrufen, direkt zu Gefäßlähmung und Herzstillstand führen. Allerdings müßte erst eine größere Anzahl derartiger Beobachtungen veröffentlicht werden, um an der Hand anatomischer Befunde physiologisch und pathologisch verwertbare Daten zu gewinnen.

Es war nur meine Absicht, auf vorkommende Entwicklungsstörungen des physiologisch gewiß sehr hochwertigen chrom-

affinen Systems hinzuweisen. Während diese Arbeit schon im Drucke war, hatte ich Gelegenheit, einen Fall von Morbus Addisonii bei gleichzeitig persistierender Thymus und Hyperplasie des lymphatischen Apparates zu obduzieren (16jähriger Knabe).

Die mikroskopische Untersuchung lieferte hochgradige Tuberkulose der Marksubstanz, dann völliges Fehlen der chromaffinen Zellen im übrigen Sympathicus bei intaktem ganglionären und faserigen Apparat dieses Nervensystemes.

Literatur.

1. Wiesel, Zur pathologischen Anatomie der Addisonischen Krankheit. Zeitschr. f. Heilkunde. XXIV. Bd. 1903. Heft 7.
2. Vierodt, Daten und Tabellen. Jena, 1893.
3. Tuczek, Zur Lehre von den Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. XXIII. Bd. 1879. S. 302.
4. Diamant, Über die Entstehung von Herzkrankheiten bei krankhafter Enge der größeren Körperarterien. J. A. Straßburg, 1889. (cit. nach Vierodt).
5. Wiesel, Zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebennieren. Anatom. Hefte. 1903.
6. Vierodt, Die angeborenen Herzkrankheiten. Nothnagels spezielle Pathologie. Bd. XV. 2.
7. Zander, Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen, speziell zum Großhirn. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. VII. 1890.
8. Weigert, Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren. Dieses Archiv a) Bd. 100 und b) Bd. 103.
9. Magnus, Über das anatomische Verhalten der Nebennieren bei Hemicephalen. I.-D. Königsberg, 1889.
10. Nordmann, Über Beziehungen der Thymusdrüse zu plötzlichen Todesfällen im Wasser. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1889. S. 702.
11. A. Paltauf, Über die Beziehungen der Thymus zu plötzlichen Todesfällen. Wiener klin. Wochenschrift. 1889, No. 46. u. 1890, No. 9.

VI.

Zur Frage der anatomischen Beziehung zwischen Akromegalie und Hypophysistumor.

Von
Dr. G. Cagnetto.
Assistenten am Anatom.-Patholog. Institut zu Padua.

(Hierzu Tafel II und 4 Abbildungen im Text.)

Während meiner systematischen Nachforschungen über Physiologie und Pathologie der Hypophysis, hatte ich Gelegenheit, zwei Tumoren dieses Organs zu untersuchen; einer erschien als isolierte anatomische Veränderung bei einem kleinen Mädchen, das an seinem Körper sonst nichts in pathologischer Hinsicht Interessantes bot, der andere hingegen wurde bei einem Erwachsenen gefunden, bei welchem sich nach und nach sowohl am Kopfe, als an den Extremitäten jene plumpen Formveränderungen gezeigt hatten, die Marie schon seit 1886 unter dem Namen Akromegalie in einem besonderen nosologischen Bilde zu vereinigen bestrebt war.

Im ersten Falle bot der Tumor einen wirklich eigentümlichen Anblick durch die bedeutende Teilnahme der über der Sella turcica liegenden Weichteile; er hatte das Tuber cinereum und die Corpora mammillaria zerstört, überwucherte die Innenfläche der Großhirnganglien und ragte in Form einer schwammigen, gelappten, rötlichen Masse in den dritten Ventrikel hinein, dessen natürliche Grenzen durch die die genannte Höhlung ganz ausfüllende Neubildung nicht mehr erkennbar waren, da diese sich beinahe bis zur oberen Fläche des hinteren Hirnganglions erhob. Berichte über gleiche Fälle, wo von der Hypophysis ausgehende Tumoren eine so ausgesprochene Neigung zeigen, die Basis und die Höhlungen des Gehirns anzugreifen, finden sich in der Literatur ziemlich selten. Soviel ich weiß, zeigten die von Zenker[1]) vor vielen Jahren beschriebenen Neubildungen ein analoges Verhalten, ferner die Fälle

[1]) Zenker, Dieses Archiv Bd. XII.

von Rath[1]), von Hippel[2]), von Pechkranz[3]) und neuerdings von Soca[4]).

Nicht geringere Wichtigkeit hatte der zweite Fall. Über denselben existiert eine ausführliche klinische Abhandlung von Baggio[5]), dem der Fall gehörte, und ich verdanke es ihm und dem Prosektor Cavagnis, daß ich den bezüglichen Hypophysistumor und einige unerwarteterweise gefundene metastatische Knoten untersuchen konnte. Über diese anatomischen Veränderungen enthält die erwähnte Arbeit nur einen allgemeinen histologischen Bericht. Da das Gewebe des Gehirnanhangs bei den Akromegalischen ein noch strittiges Argument abgibt, mag eine genauere mikroskopische Untersuchung dieses Falles vielleicht interessante Daten zu dieser Frage bieten.

Die mit der Vergrößerung der Hypophysis einhergehenden schweren Formveränderungen an den Gliedern und am Schädel wurden schon vor dem Jahre 1886 von Verga[6]), Brigidi[7]), Henrot[8]), Fritsche und Klebs[9]) konstatiert, aber für zufällig gehalten, nur Marie hat auf den nicht zufälligen Zusammenhang dieser Erscheinungen hingewiesen; er hat sogar die Hypothese aufgestellt: die Akromegalie sei die Folge einer durch mangelhaftes Funktionieren der Hypophysis hervorgerufenen Stoffwechselstörung. So entstand die sogenannte „Hypophysis-Theorie“ mit ihren Anhängern und Gegnern.

Seit Maries Bericht bis zum Jahre 1892 betonen alle über die Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysistumor handelnden Veröffentlichungen nur die Volumveränderungen des Hirnanhangs und die topographischen Abweichungen, ohne weder die besondere Struktur des Tumors zu beachten,

[1]) Rath, Beiträge z. Symptomenlehre d. Geschwülste d. Hypophysis cerebri. Graefes Archiv Bd. 34.

[2]) Hippel, Dieses Archiv Bd. 126, S. 124.

[3]) Pechkranz, Neurologisches Centralbl. 1899, S. 203.

[4]) Soca, Iconogr. de la Salpêtr.. 1900, XIII, p. 101.

[5]) Baggio, Rivista Veneta di Scienze Mediche 1903, Fasc. 3, Febbrajo.

[6]) Verga, Rendiconti del R. Istituto Lombardo 1869, Vol. III.

[7]) Brigidi, Rendiconti dell' Accademia Medico Fisica Fiorentina 1877.

[8]) Henrot, Notes de Clinique Médicale. Reims 1877.

[9]) Fritsche u. Klebs, Beiträge zur Pathologie des Riesenwuchses. Leipzig 1884.

noch eine geeignete Erklärung über die oft bestehende Heterogenie der verschiedenen Neoplasien zu geben. Nach ihnen erhält jede, welcher Gattung auch immer angehörende Hypophysisgeschwulst ihre Bedeutung durch das Unterdrücken der Gewebsfunktion. Diese Hypothese genügt, wie man sieht, durchaus nicht zur Erklärung der zahlreichen, ohne Akromegalie vorkommenden Fälle.

In Italien hat Massalongo[1]) als erster eine auf histologischem Befund des Hypophysistumors sich stützende eigene Theorie über die Pathogenese der Akromegalie aufgestellt, indem er der Veränderung des Hirnanhangs eine jener von Marie und seinen Schülern ganz entgegengesetzte Bedeutung beilegte. Er hält nach Feststellung der unterscheidenden Merkmale zwischen Akromegalie und anderen Knochenerkrankungen (Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique; Ostitis von Paget; Leontiasis ossea von Virchow) die akromegalischen Veränderungen für eine von der Geburt an bestehende funktionelle Störung in Thymus und Hirnanhang. Diese zwei, im embryonalen Leben eine wichtige physiologische Aufgabe besitzenden Organe, die dann nach der Geburt zum langsamen Schrumpfen und zur Atrophie bestimmt sind, sollen nach Massalongo bei den Akromegalischen bis nach der Pubertät ihre Funktion behalten können. So lange der Körper in der Entwicklung, im Wachstum ist, wird die durch anomales Andauern dieser Funktion hervorgerufene Stoffwechselstörung nicht bemerkt, weil das physiologische Wachstum die pathologischen Veränderungen verschleiert; sobald hingegen das Wachsen aufhört, das ist ungefähr gegen das 20. Jahr, erscheinen sofort die akromegalischen Symptome als Ausdruck des funktionellen Anachronismus dieser Drüsen.

Massalongo geht also von der Voraussetzung aus, daß jede Vergrößerung der Hypophysis und des Thymus bei Akromegalischen in einer durch funktionelle Weitertätigkeit entstandenen Hypertrophie besteht, während doch noch vor seiner Theorie Fälle von verspäteter Akromegalie vorkamen (die in den letzten Jahren noch häufiger beobachtet wurden), zu deren Erklärung man entweder einen besonderen Grad von Unempfind-

[1]) Massalongo, Riforma medica 1892, No. 157, 158.

lichkeit gegen die Wirkung der übermäßigen thymischen und hypophysischen Absonderungen oder eine lange Pause vor der Wiederaufnahme der Funktion beider Drüsen annehmen müßte. Außerdem geht es wegen der Ontogenese und Histogenese jedes dieser beiden Organe nicht an, ein Zusammengehen während ihrer Evolution nur aus dem Grunde anzunehmen, weil manchmal beide Organe gleichzeitig verändert sind; erstens wegen der Ontogenese, weil die während der embryonalen Entwicklung ziemlich umfangreiche und wahrscheinlich eine wichtige funktionelle Bestimmung besitzende Thymusdrüse nur in den ersten extrauterinen Lebensmonaten unverändert bleibt, später nach und nach atrophisch wird und endlich bei der Pubertät gänzlich verschwindet. Die Hypophysis hingegen entwickelt sich als gut individualisiertes Organ erst spät im menschlichen Embryo, denn während sie im fünften, sechsten Monate kaum in Form eines rosa-grauen Knötchens erkennbar ist, sehen wir sie gegen Ende des fötalen Lebens besonders im Vorderlappen sich vergrößern und nach der Geburt im gleichen Schritt mit dem übrigen Körper wachsen. Es ist sogar noch etwas anderes mehr zu betonen. Sei es, daß man sich auf Schönemanns[1]) Angaben stützt, sei es, daß man die neueren Statistiken von Comte[2]) und von Caselli[3]) in Betracht zieht, man kann sich stets überzeugen, daß die Hypophysis im Wachstum so lange fortzuschreiten vermag, als die übrigen Organe, ja noch darüber hinausgeht, da nach Schönemann die Hypophysis ihr größtes Volumen zwischen 30—40 Jahren erreicht und nach Caselli die Gewichtszunahme der augenscheinlich gesunden Hypophysis bei nicht von Veränderungen im Knochensystem befallenen Geistesgestörten noch länger dauert, und bei den Männern das Maximum zwischen der fünften und sechsten Dekade erreicht. Haller[4]) bestätigt im Grunde genommen das gleiche, wenn er an der Hypophysis keine den rudimentären Organen eigenen Anzeichen bemerkt. Betrachtet man

1) Schönemann, Dieses Archiv 1885, Bd. 129.

2) Comte, Zieglers Beiträge 1898, Bd. 23.

3) Caselli, Studi anatomici e sperimentali sulla fisiologia della ghiandola pituitaria. Reggio Emilia, Tip. Calderini 1900.

4) Haller, Morphologisches Jahrbuch Bd. I, 1896, S. 531.

diese Beziehungen zwischen Hypophysis und Alter, so scheint es annehmbar, daß die Bestimmung des Hirnanhangs auch in physiologischer Hinsicht von jener der Thymusdrüse abweicht. Hiervon können wir uns, wie erwähnt, auch durch das Studium der Histogenese beider Organe überzeugen. In der Tat ist der embryonale Thymus nur zu Anfang ein Organ mit Drüsenstruktur; im fünften uterinen Lebensmonat hat er diese schon stark verändert und sich in ein lymphoides Organ (Hertwig) umgewandelt. Die Epithelzellen werden immer spärlicher, bis von ihnen nur die sogenannten „Hassalschen Körperchen" übrig bleiben (His-Stieda).

Dagegen bewahrt die Hypophysis durch das ganze Leben eine ihrer frühesten Uranlage beinahe gleiche Struktur, und was die Hauptsache ist: der Drüsenlappen behält auch im spätesten Alter noch seine Drüsennatur. Es scheint demnach, daß Massalongos Annahme eines funktionellen Parallelismus nicht haltbar ist.

Was den Hypophysistumor der Akromegalischen betrifft, so ist die ihm von Massalongo, im Gegensatz zu Marie, beigelegte Bedeutung interessant, da der Tumor kein Aufhören der Funktion der Hypophysis bedingen soll, sondern im Gegenteil die Wirkung ihrer über die physiologischen Grenzen hinausgehenden Tätigkeitsdauer darstellt.

Mir scheint es erlaubt, hier den Einwurf zu erheben, daß es zum mindesten sonderbar ist, wie das bloße Phänomen des spontanen Andauerns einer Funktion eine solche Größenzunahme eines Organs hervorrufen könnte, um es die ihm durch die umgebenden Knochen naturgemäß gezogenen Grenzen so weit überschreiten zu lassen, bis bedeutende Knochenzerstörungen und schwere Schädigungen der Gehirnfunktion die Folge sind. Sicherlich finden sich unter den schon vor dem Jahre 1892 erschienenen Berichten über akromegalische Hypophysistumoren einige Fälle, wie z. B. jener von Henrot (a. a. O.), in denen die schweren Formveränderungen der Hypophysis, die über die Kapsel hinausgehende ungeheure Geschwulst und eine gewisse Neigung zur Knochenusur mehr auf ein atypisches Wachstum der Drüse, als auf eine einfache funktionelle Hyperplasie hinweisen. Die an sich richtige Voraussetzung, durch das Studium der Organ-

veränderung am Kadaver die Ursache der Akromegalie ergründen zu wollen, sollte nicht dahin führen, dem Befund über die vorerwähnten Neoplasien der Hypophysis die ihm gebührende Wichtigkeit nicht beizumessen.

Deswegen versuchte Tamburini[1]) seine Ansicht über die Genese der Akromegalie mit den verschiedenen Befunden über den Hypophysistumor in Einklang zu bringen. Er gibt zwar mit Massalongo zu, daß das anomale Wachstum bei den Akromegalischen von einer hypophysischen Hyperfunktion abhängt, verhehlt sich aber nicht, daß in einigen Fällen der Hypophysistumor allzu ausgeprägten bösartigen Charakter zeigt, um ihn für eine einfache Hyperplasie halten zu dürfen. Seiner Meinung nach kann die Akromegalie in klinischer Hinsicht in zwei Perioden getrennt werden, denen eine verschiedene Natur des Hypophysistumors entspräche. In der ersten zeigen sich. neben gewissen geistigen und funktionellen Störungen, die hauptsächlichen Krankheitssymptome, nämlich die Vergrößerung des Gesichts, der Hände und Füße und noch andere progressive Veränderungen, welche inkonstant sind. In dieser Periode äußert sich nach Tamburini ein wirklicher Hypophysishyperplasieprozeß. Im zweiten Stadium kommen regressive Ernährungsstörungen zur Erscheinung, die zu einer allmählichen Erschöpfung der vegetativen und psychischen Funktionen und zum Marasmus führen. Dann ist der Hirnanhang nicht mehr von Hyperplasie befallen, sondern schon in ein neoplastisches atypisches Gewebe umgewandelt, und die darauf folgende Kachexie entsteht durch die Bösartigkeit des Hypophysistumors. Mit anderen Worten: so lange die übermäßige Funktion der Hypophysis dauert, hält die Vergrößerung der befallenen Teile gleichen Schritt, während bei bösartiger Entartung die „hypophysisfreie Kachexie“ auftritt. Aus diesem Grunde ist die italienische Schule im Widerspruch mit der französischen, weil für jene die Akromegalie ab initio von einer Hyperfunktion des Hirnanhangs verursacht wird.

Auch für Tamburini ist die histologische Untersuchung

[1]) Tamburini, Rivista sperimentale di Freniatria e Medicina legale. Vol. XX, p. 559. 1894. Verhandlungen des internat. neurologischen Kongresses in Brüssel. September 1897.

des Tumors für die Existenz der Hypophysishyperfunktion entscheidend. Nach der Ansicht seines Schülers Caselli (a. a. O.) können ungefähr ein Dutzend vor dem Jahre 1900 berichtete Beobachtungen von Hirnanhangtumoren bei Akromegalischen als Bestätigung dieser Ansicht gelten. Unter diesen Fällen ist der von Tamburini mitgeteilte außerordentlich interessant, bei dem der den histologischen Typus des Hirnanhangdrüsengewebes zeigende Tumor vorwiegend von Chromophilzellen gebildet war, d. h. von jenen Elementen mit granuliertem Protoplasma, welche in gewisser Menge auch normal im Vorderlappen vorkommen. Man weiß, daß man infolge der größeren oder geringeren Zahl der Granula und der entsprechenden Färbbarkeit des Protoplasma, vor vielen Jahren die Scheidung der Epithelzellen des vorderen Lappens in zwei Gruppen angenommen hatte: in die Haupt- und schwer färbbaren, an protoplasmatischen Granula sehr armen oder sie ganz entbehrenden Zellen und in die granulabesetzten, umfangreicheren, aber spärlicheren Neben- oder chromophilen Zellen. Zuerst hat Saint-Remy[1]) und dann Benda[2]) gezeigt, daß eine absolute und wirkliche Unterscheidung dieser Elemente in zwei in jedem Falle gut differenzierbare und mit besonderen Eigenschaften versehene Arten nicht angeht. Tatsächlich zeigten diese Autoren, daß auch die sog. Hauptzellen mit sehr kleinen, sarkoplastischen, durch besondere Methoden färbbaren Granula versehen sind, und daß man in demselben Schnitte die Zwischenzustände der nicht färbbaren und der chromophilen Zellen in ihrem fortschreitenden Übergang ineinander beobachten kann, welche Zwischenzustände durch Elemente, in deren Protoplasma da und dort spärliche Granula entstehen, dargestellt werden. Diese sorgfältigen Beobachtungen erklären die schwerwiegende Bedeutung von Tamburins Befund. Nach ihm ist im Hypophysistumor bei Akromegalie nicht nur ab initio die Struktur des Hirnanhangvorderlappens wiedergegeben, sondern die Epithelzellen, welche die Hauptbestandteile der Neubildung ausmachen, besitzen die histochemischen Anzeichen einer Hyperfunktion: d. h. sie sind beinahe alle chromophil. Die Annahme, daß das numerische

[1]) Saint-Remy, Archives de Biologie, 1892.
[2]) Benda, Verhandl. d. physiol. Gesellschaft zu Berlin, 1900, S. 166.

Überwiegen der Körnchenzellen die Bedeutung einer Zunahme der angenommenen spezifischen trophischen Funktion des Organes habe, deckt sich mit Virchows[1]) alter, von Coulon[2]) neuerdings bestätigter Ansicht, nach der bei der Hypophysis der zwerghaften Cretins die Zahl der Chromophilzellen im Vergleich zu den Hauptzellen sehr spärlich ist. Dieser Hypothese schließen sich die neueren Untersuchungen von Vassale[3]) und von Benda[4]) an: der erstere fand bei den neugebornen Tieren die chromophilen Zellen in der Hypophysis vermehrt, wobei man nicht an Degenerationsveränderungen denken darf, und der letztere bestätigte ihr Überwiegen in der Hypophysis junger Leute im Gegensatz zu den alten. Diese Chromophilzellen sollen hingegen in gewissen, mit Phänomenen schwerer Hypotrophie verbundenen pathologischen Zuständen (Basedows Krankheit) bedeutend vermindert sein; deshalb müßten sie für im Höhepunkt ihrer Funktion befindliche Elemente gehalten werden, wogegen die sogenannten Hauptzellen nichts anderes als im Ruhezustand befindliche Elemente darstellen. Benda[5]) hat ferner neuerdings über den nekroskopischen Befund von vier Fällen von Akromegalie berichtet, von denen in dreien der Hypophysistumor alle Übergangsstadien des noch an einigen Stellen konservierten Vorderlappens vom Drüsengewebe ins adenomatöse Gewebe mit größeren und an Elementen reicheren Alveolen aufwies. Im vierten Falle hatte der Tumor bereits die makroskopischen und histologischen Anzeichen einer bösartigen Neubildung angenommen. Die chromophilen Zellen waren in allen vier Fällen zahlreich, und in zwei derselben zeigten sich schlauchartige, mit Colloidklumpen gefüllte Bildungen. Benda urteilt in Übereinstimmung mit Tamburini: die Akromegalie sei der Ausdruck und die Folge einer Hypophysishyperfunktion und die betreffenden Tumoren, wenigstens zu Anfang, hyperplastische adenomatöse Strumen.

Man ist so Schritt für Schritt zu einem Urteil gekom-

1) Virchow, Geschwülste, Vorlesung 22, 1863.
2) de Coulon, Dieses Archiv Bd. 147, 1897.
3) Vassale, Rivista sperimentale di Freniatria. Vol. 23, Fasc. 1.
4) Benda, Berliner klin. Wochenschr. 24. Dez. 1900.
5) Benda, Deutsche mediz. Wochenschr. 1901.

men, das früher, vor den Beobachtungen von Hansemann[1]), Schmorl[2]) und Schmidt[3]) über die Funktion der Leberadenome, den Grundgesetzen der Pathologie widersprechend geschienen hätte, nämlich einem Tumorgewebe den Wert eines funktionierenden Gewebes beizumessen. Immerhin taucht der Verdacht auf, daß es sich bei den von Tamburini unter tätige Adenome eingereihten Fällen in Wirklichkeit nur um wahre Hyperplasien oder Struma der Hypophysis ohne Übergangsform ins Adenom gehandelt habe. Wenn es auch sehr interessant war, die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt zu haben, daß der Hypophysistumor bei den Akromegalischen eine ganz besondere Struktur besitzt, so könnten doch gewichtige Einwendungen gegen die von Tamburini und Benda dem neugebildeten Gewebe zugeschriebene pathogene Bedeutung vorgebracht werden: erstens das Vorkommen von unbedeutenden Hypophysishyperplasien bei Akromegalischen, bei denen die schweren Knochenveränderungen tatsächlich zu ihrer Ursache in keinem Verhältnis stehen. Hierher gehört z. B. der von Israel[4]) illustrierte interessante Fall von Akromegalie, wo die Hypophysis ihr mittleres Gewicht nur um 1 Decigramm überstieg, und wo bei der histologischen Untersuchung die Chromophilzellen sich „gegen den normalen Zustand nicht nachweisbar vermehrt“ zeigten. Wenn man die unter normalen Umständen sich zeigenden großen Schwankungen im Volumen der Hypophysis bei Individuen derselben Altersstufe ins Auge faßt (siehe die Statistiken von Comte und von Caselli), wird der Verdacht rege, daß einige der bei Akromegalischen vorkommenden sogenannten Hypophysisadenome [Linsmayer[5]), Dallemagne 2. Fall[6])], die mit einer völligen Integrität des Knochengerüstes vereinbare Gewichts- und Volumengrenze äußerst wenig überschreiten. Diese Voraussetzung erhält noch mehr Geltung, wenn man bedenkt, daß große Hypophysisadenome ohne akro-

1) Hansemann, Berlin. klin. Wochenschr. 1890, No. 16.
2) Schmorl, Centralbl. f. allgem. Pathologie, 1895.
3) Schmidt, Dieses Archiv Bd. 148, 1897.
4) Israel, Dieses Arch. Bd. 164, S. 344.
5) Linsmayer, Wiener klin. Wochenschrift, 1894.
6) Dallemagne, Archives de Méd. expérim. et d'anatomie pathol. 1895.

megalische Erscheinungen vorkommen[1]), und daß sichere Fälle von Akromegalie bestätigt wurden, bei denen ein Hypophysistumor bei der Autopsie nicht konstatiert werden konnte. Während dieser zweite Befund sich jeder Erklärung verschließt, könnte man beim ersten voraussetzen, daß die verschiedenen, nicht mit Akromegalie einhergehenden Hypophysisadenome (ich kenne ungefähr ein Dutzend Fälle) in Wirklichkeit der Kategorie chromophober Zellenadenome, d. h. den nicht funktionierenden und dem von Carbone[2]) beschriebenen Tumor eines nicht akromegalischen Mannes ähnlichen Adenomen tatsächlich angehören. Übrigens bemerke ich sogleich, daß der z. B. von Hippel (a. a. O.) beschriebene Tumor in seinem histologischen Befund von dem durch Carbone untersuchten sich unterscheidet, denn der erstere erwähnt das Vorkommen von Colloidklumpen im Innern der Schläuche, worüber Carbone nichts berichtet, obgleich auch in Hippels Falle jede akromegalische Veränderung des Knochengerüstes fehlte. Dasselbe gilt für das Hypophysisadenom, welches Cesaris-Demel (a. a. O.) bei einer mit Syringomyeli behafteten und nicht akromegalischen Frau beobachtete; auch in diesem Falle wurden, obwohl der Autor sich nicht über die Existenz der chromophilen Zellen im Tumor ausspricht, Colloidklumpen in den Alveolen gefunden.

Wenn man zuletzt beachtet, daß in vielen Fällen ohne Autopsie — das sind die meisten — und in einigen auch anatomisch untersuchten, die akromegalischen Knochenveränderungen den Symptomen des Hypophysistumors (die wegen des empfindlichen Sitzes des Organes schon frühzeitig zum Vorschein kommen müßten) lange Zeit vorausgingen, ist man geneigter, diese Neubildungen der Hypophysis nicht für idiopathische im Sinne Tamburinis und Bendas zu halten, sondern eher als von einem unbekannten, auf die Hypophysis und

[1]) Fälle von Loeb u. Arnold (dieses Arch. Bd. 3); Weigert (ibidem Bd. 65); Eisenlohr (ibid. Bd. 68); Weichselbaum (ibid. Bd. 75); Müller (Zeitschr. f. Med. u. Naturwissensch. Bd. 8, Hft. 3); Ribbert (dieses Arch. Bd. 90); Breitner (ibid. Bd. 93); Lawson (Transactions of the pathol. Society, p. 379); Hippel (dieses Arch. Bd. 126); Cesaris-Demel (Arch. per le Scienze Mediche 1900).

[2]) Carbone, Gazzetta Medica Italiana 1902.

auf das Skelett gleichzeitig wirkenden Reiz ausgehend anzusehen [Strümpell[1]), Vassale[2])], der einem abnormen Stoffwechsel entspringt. So erklärt es sich, daß der Hypophysistumor auch fehlen kann, trotzdem die akromegalischen Veränderungen des Skelettes vorhanden sind. Derselben Meinung ist seit 1894 auch Arnold[3]), der sich hierüber in der Weise ausspricht, daß die „Vergrößerung der Hypophysis eine mehr oder weniger häufige und in verschiedenen Stadien der Erkrankung auftretende Teilerscheinung sei". Nach dem Gesagten kommt man dazu, der Hypophysis die Bedeutung eines pathogenen Faktors abzusprechen und ihre eventuelle Hyperplasie nicht als direkte Ursache der Akromegalie, sondern als nebenherlaufendes Symptom anzusehen. In diesem Falle bleibt zu entscheiden, ob diese sekundäre Hyperplasie mit ihrer übermäßigen Funktion direkt zusammenhängende klinische Anzeichen aufweist, oder ob im Gegenteil diese Hyperplasie ihrerseits nur Störungen der Gehirntätigkeit hervorruft, die durch den von dem Hypophysistumor auf die Gehirnbasis ausgeübten Druck entstehen können. Diese Möglichkeit eines mechanischen lokalen Einflusses erklärt sich durch den Sitz der Hypophysis, und man kann ihn auch für die sich langsam entwickelnden Tumoren nicht in Abrede stellen. Auch der als Enderscheinung bei den einen großen Tumor aufweisenden Akromegalischen auftretende kachektische Zustand, könnte als größtenteils von Ernährungsstörungen herrührend angesehen werden, die in dem auf die Nervenzentren durch den Tumor ausgeübten Druck ihren Grund haben.

Meiner Meinung nach ist die Hypothese, die im Hypophysistumor der Akromegalischen ein einfaches Symptom und nicht die Krankheitsursache sieht, mit den anatomischen Befunden in größerer Übereinstimmung und entspricht mit durchdringenderer Kritik den verschiedenen Bildern der Hypophysis und deren Bedeutung in den einzelnen Fällen. Diese verschiedenen Bilder könnten als Ausdruck der größeren oder geringeren Disposition des Organs, die schädigende Wirkung des

[1]) Strümpell, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 11, 1897.
[2]) Vassale, Riv. Speriment. di Freniatria Bd. 28, Fasc. 1.
[3]) Arnold, Dieses Archiv 1894, Bd. 135.

abnormen Stoffwechsels zu empfinden, angesehen werden. Die Hypophysis vermag manchmal tatsächlich die Folgen dieser schweren Stoffwechselstörung ungestraft zu ertragen, sei es, daß es sich um chronische Akromegalie handelt [Arnold[1])], bei welcher wegen der längeren Krankheitsdauer sehr günstige Bedingungen für eine Schädigung des Organs vorzuliegen scheinen, sei es, daß wir es mit akuter Akromegalie zu tun haben [Waldo[2]), Pel[3])], wobei man annehmen könnte, der schnelle Krankheitsverlauf sollte die Hypophysis der Möglichkeit berauben, zu reagieren. Daß die ersterwähnte Eventualität wirklich eintritt, zeigt der Fall Bonardi[4]), bei dem die voraussichtlich schon früher sklerotische Hypophysis solche selbstständigen Strukturveränderungen aufwies, daß man versteht, wie ihre sekretorischen Zellen vom anomalen allgemeinen Metabolismus unberührt bleiben können. In anderen Fällen dagegen empfindet die Hypophysis zu heftig die Folgen des Reizes und entartet nach einem anfänglichen Zeichen von Hyperplasie und erhält cystenförmiges Aussehen [Dana[5]), Dallemagne 3. Fall (a. a. O.)] und breiige Konsistenz (Fratnich, Linsmayer), oder das Parenchym wächst allmählich und verändert sich durch den anhaltenden mäßigen Reiz in eine atypische Neubildung, d. h. in Adenom (Tamburini, Benda) und von diesem — in seltenen Fällen — in eine wahre bösartige Geschwulst (Benders Fall Köhler). Welcher Natur diese bösartige Neoplasie sein muß, ist leicht vorauszusehen, wenn die Vermehrung der Epithelzellen am Wachstum des Tumors den Hauptanteil hat, wie dies auch die neueren Befunde Bendas bestätigen. Auf Grund derselben fühlt sich der genannte Autor zum Zweifel geneigt, ob nicht vielleicht viele über Hypophysissarkome und Angiosarkome bei Akromegalischen bisher mitgeteilte Beobachtungen vielmehr als wahre adenomatöse Strumen oder Adenokarzinome der Hypophysis angesehen werden müssen.

1) Arnold, Zieglers Beiträge Bd. X. 1891, S. 1.
2) Waldo, British medical Journal 1894.
3) Pel, Berliner klin. Wochenschr. 1891.
4) Bonardi, Archivio Italiano di Clinica Medica 1893. S. 356.
5) Dana, Acromegaly, gigantism, and facial Hemihypertrophie. Med. Record Vol. 44. New-York 1893.

Einen Grund zu solchem Zweifel liefern die Berichte Hanaus[1]) über sechs Fälle von Hypophystumoren bei Akromegalischen, die er als parenchymatöse Strumen erkannte; ferner ein Fall von Mendel[2]) und einer von Comini[3]), die dann, durch Benda[4]) in einem Falle und durch Vassale (a. a. O.) im andern, bei späterer histologischer Untersuchung als adenomatöse Struma der Hypophysis festgestellt wurden, während alle diese Tumoren früher für Sarkome gehalten worden waren.

Ich war bestrebt, in großen Zügen nur einige der hauptsächlichsten Ansichten über den Ursprung und die Pathogenese dieser interessanten Krankheit zusammenzufassen, und zwar diejenigen, welche bis zu einem gewissen Grade zu einer anatomischen Kontrolle geeignet sind. Es ist anzunehmen, daß mit Hinsicht auf die oben erwähnten Theorien nicht nur das aufmerksame Studium neuer Fälle von Hypophysistumoren bei Akromegalischen nützlich sein dürfte, besonders wenn diese Tumoren in gewissen Einzelheiten sich von den bisher beschriebenen unterscheiden, sondern auch eine Mitteilung über jene Hypophysistumoren ohne Akromegalie ebensolches Interesse erwecken sollte, bei denen die histologische Untersuchung mit der größten Sorgfalt und den modernsten technischen Mitteln ausgeführt worden ist.

Fall I.

Hypophysistumor ohne Akromegalie.

Die Krankengeschichte dieses Falles sei hier nur in den hauptsächlichsten Umrissen angegeben; die kleine Kranke befand sich in der hiesigen Universitäts-Klinik.

Oliva Schiavon, 9 Jahre alt, geboren in Terranegra in der Provinz Padua, aus sehr armer Bauernfamilie stammend. Die Ernährung des Kindes war immer dürftig, trotzdem wuchs sie heran, ohne die gewöhnlichen Kinderkrankheiten durchzumachen, wenngleich sie schwächlich und in ungenügendem Ernährungszustand war. Anomalien in ihren Gewohn-

[1]) Von Benda zitiert.
[2]) Mendel, Berliner klin. Wochenschr. 1900, S. 1031.
[3]) Comini, Arch. per le Scienze Mediche, Vol. XX, 1896.
[4]) Benda, Sitzungen d. Berliner Gesellsch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten. 14. Januar 1901.

heiten und Neigungen fielen nie auf. Mit Bezug auf pathologische Heredität ist nichts zu berichten.

Ihre ersten Krankheitserscheinungen fallen in den Februar 1902. Zu jener Zeit begann sie an Appetitlosigkeit, allgemeinen Schwächezuständen und Unwohlsein zu leiden, besonders an schweren, von häufigen Diarrhoen begleiteten Leibschmerzen.

Hypophysistumor ohne Akromegalie (Fall Schiavon).



Fig. 1.
Der Tumor von der Gehirnbasis aus gesehen.

Die Entleerungen anfangs spärlich, breiig und von gelblicher Farbe, wurden bald reichlicher, flüssig, schleimig-serös, zuweilen auch blutig tingiert, und kamen in so kurzen Zwischenräumen, daß höchstens 3 Stunden zwischen den einzelnen Anfällen lagen (8—10 in 24 Stunden). Sei es, daß die angewendeten Mittel oder die diätetische Behandlung besser anschlugen: die kleine Kranke besserte sich nach einem Monat zusehends, und die Besserung hielt in bezug auf die Darmstörungen an, trotzdem sich

das Allgemeinbefinden verschlechterte, die Erschöpfung der Kräfte zunahm, sodaß der Charakter und das Aussehen des Kindes Zeichen eines sehr schweren Leidens erkennen ließen. So war auch der Eindruck, den die Ärzte Mitte April desselben Jahres hatten, als die kleine Patientin wegen beharrlicher und intensiver, auf die vordere Schädelhälfte beschränkter Kopfschmerzen gezwungen wurde, das Bürgerhospital, sodann die medizinische Universitätsklinik aufzusuchen.

Hypophysistumor ohne Akromegalie (Fall Schiavon).



Fig. 2.
Der Tumor von der Höhlung des dritten Ventrikels aus.

Dort blieb sie 2 Monate, während welcher Zeit sie genau beobachtet und untersucht wurde. Selten zeigte die Patientin in dieser Zeit Temperatursteigerungen, und die beobachteten waren schnell vorübergehend und standen in Zusammenhang mit schweren nervösen Störungen, welche sie wenige Tage nach ihrer Aufnahme in die Klinik betroffen hatten. Bei objektiver Untersuchung waren, neben dem schweren Marasmus und einer Herabsetzung des Denkvermögens, die schon allein den Verdacht einer intracraniellen Krankheit aufkommen ließ, Abweichungen in der motorischen Innervation bemerkt, besonders im Verzweigungsgebiet einiger Hirnnervenäste. Die Pupillen leicht erweitert, die Uvula etwas nach links abgewichen, beim Augenspiegeln Zeichen einer beiderseitigen Neuroretinitis, Im gegenseitigen Verhalten der optischen Achsen bei Bewegungen der

Bulbi keinerlei Anomalien. Von den Sehnenreflexen der patellare stark gesteigert, von den Hautreflexen der plantare vollständig aufgehoben. Die Untersuchung der inneren Organe ergab nichts positives. Während der Aufnahme der objektiven Symptome bewegte sich die kleine Patientin stark gestikulierend im Bett, wie im Delirium, und beklagte sich über starke Stirnkopfschmerzen. Im Urin sehr niedriger Harnstoffgehalt (3,07 ‰), im Kot sehr große Mengen von Ascaris lumbricoides-Eiern. Die Blutuntersuchung ergab folgende Zahlen: mit dem Fleischlschen Hämometer 80 p. c. nach Hayem 4160000 rote Blutkörperchen, mikroskopischer Befund negativ.

Der Aufenthalt der Patientin in der Klinik zog sich von Mitte April bis Mitte Juni hin, während dieser Zeit konnten die behandelnden Ärzte einige interessante Befunde erheben. Besonders bemerkenswert war die enorme Polydipsie, welche an die der Diabetiker erinnerte, verbunden mit Anorexie und bisweilen auch mit plötzlichem Erbrechen, dem keine Übelkeit vorausging, dem kein Gefühl relativen Wohlseins folgte, mit einem Wort: Erbrechen von cerebralem Typus. Schlaflosigkeit und fortwährende Unruhe. Am Morgen des 27. April wurde sie zum erstenmale von einem mit Verlust des Bewußtseins verbundenen Krampfanfall betroffen, tonisch-klonische Kontraktionen der oberen und unteren Extremitäten waren damit verbunden, darauf folgte ein leichter Kollaps. Am selben Tage kam wenige Stunden später ein neuer Anfall mit analogen Kontraktionen, Abweichung des Kopfes und der Augäpfel nach links, Verlust des Bewußtseins und der Sensibilität, Cyanose des Gesichts, Abgang von Urin. Solche Anfälle wiederholten sich dann während der Krankheit in unregelmäßigen Zwischenräumen, ohne bestimmte Dauer, bald vorzugsweise auf der linken, bald auf der rechten Seite. Über Sehstörungen klagte die Patientin in der Zeit zwischen den Anfällen nicht mehr, der Kopfschmerz und das Erbrechen wechselten in letzter Zeit sehr ihren Charakter. Die Kranke starb am 16. Juni, nachdem sie einige Tage vollständig bewußtlos gewesen war.

Die Sektion, 33 Stunden nach dem Tode ausgeführt, ergab folgenden Befund:

Leiche im Zustande starker Abmagerung, Haut sehr blaß, wachsartig, dünn, wenig elastisch. Subcutanes Gewebe und Muskeln im allgemeinen so atrophisch, daß die Skeletvorsprünge überall stark hervortraten. Im Gesicht keine Abnormität, Lippen, Nase fein, Ohrläppchen sehr klein und platt, Stirn glatt, Stirnhöcker wenig ausgeprägt, Jochbögen nur wegen der eingesunkenen Wangen hervortretend. Abdomen in der Leistengegend mit Fäulnisflecken bedeckt. Auf Hand- und Fußrücken, welche im Verhältnis zur Größe der Leiche normale Maße darboten, traten die Extensorensehnen wegen der ungewöhnlichen Magerkeit in ihrem ganzen Verlaufe stark hervor. Schädel sehr klein, dolichocephal, Schädeldach dünn, mit spärlicher Diploe und leichten Depressiones digitatae innen an den Seitenwandbeinen neben der Pfeilnaht. Dura mater etwas gespannt, transparent

mit wenig hervortretenden Blutgefäßverästelungen. Sinus longitudinalis superior leer. Hirnwindungen an der Konvexität der Großhirnhemisphäre abgeplattet, besonders im Parietal- und Frontallappen; man hat den Eindruck, als ob eine Drucksteigerung von den tiefer gelegenen Hirnteilen ausginge, derart excentrisch, daß die Hemisphären gegen das Schädeldach stark angedrückt wurden. Infolge dessen findet sich in den Gefäßen der Pia nur sehr wenig Blut.

Bei Herausnahme des Gehirns bemerkt man beim Anheben der Frontallappen nach hinten, nachdem die Falx major von der Crista ethmoidalis abgeschnitten ist, daß die Nervi optici; dicht vor ihrem Eintritt in die Foramina optica abgeplattet sind und auf einer rötlichen, gelappten Masse liegen, welche mit der Gehirnbasis zusammenhängt und sich gerade an der Sella turcica an dieselbe ansetzt. Nach Durchschneiden der Nervi optici, dicht an ihrem Eintritt in die Orbita, und Anheben der Hemisphären nach hinten, gelingt es nicht, den Tumor ganz frei zu bekommen, ein Teil desselben bleibt vielmehr fest an der Sella turcica hängen. Trotz aufmerksamster Untersuchung läßt sich an diesem Teile weder eine Spur von normalem Hypophysisgewebe, noch vom Operculum erkennen. Der innerhalb der Sella turcica liegende „intrasellare" Teil der Geschwulst setzt sich direkt vermittelst eines dicken Stieles in den „extrasellaren" oder „interpeduncularen" Teil fort, weder in dem einen noch in dem anderen kann man Hypophysisgewebe finden. Wegen der veränderten Topographie des Gebietes bleibt der Befund ein in jeder Hinsicht schwer zu erklärender. Der extrasellare Teil des Tumors sitzt zwischen dem hinteren Winkel des Chiasma opticum und dem durch die Divergenz der Hirnstiele gebildeten Winkel, hat ungefähr die Größe einer Walnuß, ist maulbeerförmig, tief rot, von markiger Konsistenz. Ein Lappen der Geschwulst reicht über das Chiasma hinüber bis an dessen vorderen Winkel, sodaß es nicht nur nach vorn gepreßt, sondern auch gegen den Teil des Orbitalrandes gedrückt wird, welcher die innere Seite des Trigonum olfactorium begrenzt. In der Querrichtung verschiebt die Neubildung die dem Keilbein aufliegenden Teile des Gehirns ein wenig, ohne jedoch in sie einzudringen. Vom Circulus Willisii bleiben nur die Arteriae cerebri posteriores wohl erhalten, die anderen Äste sind so von Geschwulstgewebe gedrückt oder umgeben, daß sie weder auf noch neben dem Tumor zu erkennen sind. Letzterer ist von einer harten Kapsel bedeckt, die hier und da discontinuierlich die rote Farbe des Paremchyms durchscheinen läßt. Unter dieser dünnen Decke bemerkt man erweiterte, unregelmäßig netzförmig verlaufende Kapillaren. Die hinteren Lappen des Tumors hinter der Arteria cerebri posterior sind lebhaft gerötet und mit feinen Hämorrhagien dicht besetzt. Die Nervi oculomotorii verlaufen zur Seite der Neubildung und beschreiben gleich nach ihrem Ursprung ein jeder einen weiten Bogen, indem sie den von dem Tumor eingenommenen Raum umfassen. Vom Tuber cinereum und den Corpora mammillaria findet sich keine Spur. Die Höhlen der Seitenventrikel sind sehr weit und enthalten

eine seröse Flüssigkeit, die leicht rötlich tingiert ist, in reichlicher Menge. Das Ependym ist geschwollen, succulent, am Kopf der Nuclei caudati granuliert, die Ependymvenen sind geschlängelt und gefüllt. Nach Entfernung des Corpus callosum bemerkt man, daß der dritte Ventrikel von einer intensiv roten Masse vollständig gefüllt ist, welche schwammig aussieht, von kleinen Blutpunkten durchsetzt ist, die ungefähre Größe eines halben Hühnereies hat, hemisphärisch ein wenig über die Höhe der Thalami optici hervorspringt. Diese Masse ist mit der oben beschriebenen, an der Basis sitzenden in direktem Zusammenhang, nur daß hier der Tumor seine Begrenzung verloren hat und die eigentliche Substanz der großen Ganglien einnimmt, indem er ihre natürliche Grenze gegen den dritten Ventrikel verändert. Die Corpora quadrigemina und die Glandula pinealis sind intakt. Die Plexus chorioides schwimmen in der in den Hinterhörnern reichlich angesammelten Flüssigkeit, sind blutreich und enthalten viele transparente Cysten. Die Blutpunkte in der weißen Substanz der Hemisphäre sind spärlich, das Aussehen der weißen Substanz ist im ganzen anämisch und ödematös. Pons, Kleinhirn und Rückenmark bieten keine besonderen Veränderungen dar. Die Sella turcica zeigt sich nach Herausnehmen ihres Inhalts in allen ihren Dimensionen mäßig erweitert, der Knochen ist jedoch nirgends arrodiert; ebenso ist die Lamina quadrilatera des Keilbeines intakt. Der an der Dura mater am Grunde der Selle turcica adhärente Teil der Geschwulst hat dasselbe Aussehen wie der zwischen den Pedunculi gelegene Teil: rosa, weich, schwammig, ganz verschieden von dem Bau einer normalen oder einfach hyperplastischen Hypophysis.

Auf einem Sagittalschnitt zeigt sich die Geschwulst einheitlich (rötlich schwammig), nirgends sieht man eine Spur der bei normaler Hypophysis vorhandenen Zusammensetzung aus zwei Lappen.

Die Schilddrüse wiegt 16 gr, sie hat einen auf der rechten Seite gelegenen überzähligen, 3 cm langen Lappen, der bis an den hinteren Rand des Schildknorpels reicht. Auf einem Durchschnitt sieht man die acinöse Struktur und die normale Farbe uuverändert, das Gewebe ist dicht, man erkennt bei genauem Hinsehen ganz kleine Colloidcysten als glänzende Punkte.

Bei Untersuchung des Brustkorbes bemerkt man eine leichte Anschwellung rachitischen Charakters an den Rippenknorpelansätzen. Das Herz liegt infolge Retraktion der vorderen Lungenränder in größerer Ausdehnung frei, als normal. Pericard glatt und dünn, enthält nur wenig klare Flüssigkeit. Das Herz ist kontrahiert, auf der rechten Seite wenige Blutflecke, Pericard, Endocard weithin getrübt, Herzmuskel atrophisch, blaß. Klappen, Aorten, Intima und Coronararterien ohne Besonderheiten, Lungen frei, voluminös, rosa, ohne Verwachsung mit der Brustwand und ohne parenchymatöse Verdichtung, Pleuren transparent und glatt. Auf dem Durchschnitt nichts Besonderes.

Milz von normaler Größe mit glatter, dünner Kapsel, auf dem Durch-

schnitt dunkelrot, an einigen am Rande liegenden Partien bläulich, Pulpa ziemlich reichlich, verdeckt das Bindegewebe und die Follikel. Arteria und Vena linialis normal. Nebennieren und Plexus coeliacus normal. An den Nieren ist nur ein gewisser Blutreichtum am Markkegel bemerkenswert. Die Untersuchung des Magen- und Darmtractus ergibt nichts pathologisch Interessantes. Leber ziemlich klein, wiegt 390 gr, acinöse Zeichnung auf dem Durchschnitt wenig deutlich, Parenchym leicht braun, hie und da an der Kapsel einzelne versprengte anämische Zonen. An den tiefen Halsorganen nichts besonderes, außer einer leichten Vergrößerung der supraclavicularen Lymphknoten, analog der Veränderung der inguinalen, auf dem Durchschnitt ließen sie eine markige Hyperplasie erkennen. Genitalorgan intakt.

Der Hypophysistumor und die Schilddrüsen wurden einer genauen histologischen Untersuchung unterzogen. Letztere, in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert, mit Jodalkohol von den Sublimatniederschlägen befreit, wurde in Paraffin eingebettet. Stücke der Geschwulst, und zwar vom intra- wie vom extrasellaren Teile derselben, kamen auf einige Tage in 10 p. c. Formol, wurden nach Merkel mit Chrom-Essigsäure gebeizt, sodann einer Chromsäurebehandlung steigender Konzentration (0,5 bis 1 p. c.) unterworfen, nach langem Auswaschen und Entwässern in Paraffin eingelegt. Für die Schilddrüse kamen die gewöhnlichen Färbungen zur Anwendung. Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Saffranin mit folgender Differenzierung in Pikrin-Alkohol; sodann die van Gieson-Färbung. Zum Studium der Sekretgranula kam auch die von Benda empfohlene Färbemethode[1]) zur Anwendung, die Bruchstücke des Tumors wurden ausschließlich nach diesem besonderen Verfahren untersucht. Das aus der Sella turcica stammende Stück wurde vollständig in Serien geschnitten, um zu sehen, ob irgendwelche Beziehungen zwischen dem Tumor und der Hypophysis beständen, in der Annahme, daß vielleicht Reste des Organs in erkennbarer Form zurückgeblieben sein könnten. Von den übrigen Tumorstücken wurden einzelne Partien untersucht und zwar von der Peripherie und aus der Mitte des Gewebes, und besonders aus der Stelle, wo die Geschwulst die Wand des dritten Ventrikels berührte.

Der extrasellare Teil der Geschwulst zeigte bei schwacher Vergrößerung eine vollständige bindegewebige Umhüllung, die an einigen Stellen so dünn war, daß nur wenige der Oberfläche des Tumors parallele Fasern sich erkennen ließen, Diese mit wenigen Kapillaren versehene Membran schien keinen Anteil an dem eigentlichen Geschwulststroma zu haben, An den tieferen Geschwulstteilen, wo ein direkter Zusammenhang mit der Hirnsubstanz bestand, war eine eigentliche Kapsel nicht wahrzunehmen, wie schon die makroskopische Betrachtung vermuten ließ, nichtsdestoweniger bestand eine Begrenzungszone in der Weise, daß die Neuroglia mit Hyperplasie reagiert hatte. Das war, neben anderen feineren

[1]) Benda: Neurolog. Centralbl. 1900, S. 786.

Strukturverhältnissen, ein Grund für das starke und rasche Wachsen der Geschwulst.

Das Geschwulstgewebe hatte in dem extrasellaren Teile überall dieselbe Zusammensetzung. Eingebettet in ein sehr zartes Stroma mit unvollständigem Netzwerk, an einzelnen Stellen bestanden sogar nur sehr feinwandige Gefäße, liegt ein aus ziemlich voluminösen Elementen bestehendes Gewebe, eine Zelle dicht neben der anderen, höchstens durch ganz spärliche Intercellularsubstanz von einander getrennt. In der Anordnung der Zellen bestand keine Regelmäßigkeit, auch ließen sich keine Beziehungen zu den benachbarten Gefäßwandungen erkennen. An mehreren Stellen lagen zwar dickere Bindegewebszüge, im ganzen waren sie aber sehr spärlich. Wohl versehen mit spindelförmigen Kernen, hoben sie sich deutlich auf dem Gewebsgrunde durch ihre tiefrote Farbe ab, welche sie bei der Bendaschen Methode einer elektiven Affinität des Bindegewebes zum Sulfoalizarin verdankten, ihre Kerne erschienen nach derselben Methode blau. Im Innern dieses extrasellaren Teiles lagen Gewebszüge, in denen die neugebildeten Gefäße besondere Beziehungen angenommen hatten: sie enthielten um ihre ziemlich weiten Lumina braune Geschwulstelemente, welche durch Herde kleinzelliger Infiltration oder durch Blutungen nach außen hin verdrängt waren.

An solchen Stellen fanden sich kleine Haufen gelblicher Pigmentkörner zwischen den Zellen oder längs der Bindegewebsfasern, die Gefäße begleitend, anscheinend Zeichen alter Hämorrhagien. Die Weichheit der Neubildung und der Reichtum an Blutgefäßen in diesem Teile mußten günstige Bedingungen für Blutungen schaffen. Es fanden sich auch ganz frische Hämorrhagien, besonders in den tieferen Teilen der Geschwulst, da wo der Tumor in den dritten Ventrikel sich verwölbte, rote Blutkörperchen lagen da, ohne gerade Haufen zu bilden, einfach zwischen den Geschwulstzellen. Von diesem Reichtum an Blutgefäßen, und besonders von den reichlichen Hämorrhagien ist die hochrote, schon oben erwähnte Farbe herzuleiten. Die den Tumor hauptsächlich bildenden Elemente, die Zellen, lagern in dem extrasellaren Teil der Geschwulst regellos durcheinander, bald in Form von Haufen, bald wieder von einander durch helle Räume ohne eigene Wandung getrennt, an einigen Stellen lag zwischen den einzelnen Zellen eine wenig färbbare, homogene, ganz fein granulierte Substanz. Die Zellen zeigten bei starker Vergrößerung einen beachtenswerten Polymorphismus: mit großen Kernen, die fast den ganzen Zellleib erfüllten, ließen sie nur ein spärliches Protoplasma erkennen, das oft nur aus einem feinen, den Kern umgebenden Saum bestand. Neben den zahlreichsten rundlichen Zellen sah man spindelförmige. mit dickem Zellleib und zarten kurzen Polausläufern, dann etwas größere, polygonale, zweierlei Art, wie weiterhin beschrieben ist, mit reichlicherem Protoplasma, endlich birnförmige Zellen mit abgerundeter Spitze, kleinem Kern und spärlichem Protoplasma. Auch Riesenzellen mit 5—6 Kernen fanden sich hin und wieder. Über die Art der Gruppierung dieser Ele-

mente kann ich sagen, daß sie an denjenigen Stellen, wo Spindelzellen lagen, sich den Bindegewebsfasern anpaßten, indem sie mit ihren Längsachsen derart hintereinander lagen, daß die Poläusläufer der einen sich zwischen die Zellleiber zweier benachbarter hineinschoben. Zwischen diesen Zellen war nichts von einer Intercellularsubstanz wahrzunehmen, es resultierten daher Bilder wie beim Spindelzellensarkom. Solche Anordnung fand sich aber nur an einzelnen wenigen Stellen der Geschwulst. Sind schon alle Tumoren, die von der Sella turcica ausgehen, von großem Interesse wegen der physiologischen Störungen, die sie erkennen lassen, so müssen etwaige Eigentümlichkeiten ihrer feineren Gewebsstruktur besonders hervorgehoben werden.

Die Zusammensetzung des Protoplasmas ist nicht in allen Zellen die gleiche, einige Zellen hatten klares Protoplasma, wenig lichtbrechend, glashell mit wenigen sehr feinen Granulationen, die entweder dicht am Rande oder neben dem Kern an dessen einem Pole lagen; bald liegt der Kern in einem vollständig hellen Zellleib, der sich erst an der Peripherie der Zelle verdichtet, in anderen Fällen sind die Granulationen gleichmäßig verteilt und geben dem ganzen Protoplasma einen starken und gleichmäßigen Glanz. Sie sind stets außerordentlich fein und lassen immer den stark gefärbten, scharf umrandeten Kern deutlich hervortreten (in den nach Benda gefärbten Präparaten). Solche Zellen fanden sich reichlich in allen Teilen der Geschwulst, ihr Kern erschien im Gegensatz zu dem spärlichen Protoplasma groß und wie gebläht. Es fanden sich auch Zellen mit homogenem, scharf begrenztem Protoplasma, ferner kleine Klumpen ganz homogenen Protoplasmas ohne Kern mit unscharfen Rändern. In den Riesenzellen war nicht nur die Zahl der Kerne größer, sondern auch die Masse des Protoplasmas reichlicher als in den ein- oder zweikernigen Zellen; in allen Zellen jedoch, auch bei den feinstgranulierten, zeigte sich das Protoplasma nach der Bendaschen Methode in höherem oder geringerem Grade dunkelrosa gefärbt. Zellen, die man nach Form, elektiver Färbung und Reichtum und Größe der Granula mit den normalen chromophilen Zellen der Hypophysis auch nur entfernt hätte vergleichen können, fanden sich ganz und gar nicht hier vor.

Lebhaft mit Toluidinblau gefärbt waren im Gegensatz zum Protoplasma die Granula- und die Chromatinfäden der Kerne. Solche Kerne lagen gewöhnlich in der Mitte des Zellleibes, allein oder zu zweien, auch zu vieren und mehr in den Riesenzellen: sie waren sehr groß, rundlich, wenn einzeln; nierenförmig, wenn sie zu zweien lagen, von ganz verschiedener Form in den Riesenzellen. Bei den ruhenden Kernen bestand ein sehr scharfer Kontur und hob sich scharf vom rosa Protoplasmagrund ab, manchmal wie ein tiefblauer, fast schwarzer Kreis: das Chromatin des Kerns war nämlich gegen die Peripherie hingezogen, sodaß im Zentrum nur wenig davon zu erkennen war. Solche Bilder erregten die Vorstellung einer „Wandhyperchromatose“, wie sie als pathologische Kernform von Schmaus und Albrecht und von Coulon beschrieben ist; in unserem

Falle war das Zentrum der Kerne jedoch fast nie ganz von Granula entblößt. Ich habe hierbei an meinen Präparaten klare Bilder über die Verteilung der Chromatinstäbchen und Granula im Innern der Kerne erhalten. Die Granula waren bisweilen alle gleich groß, — rundlich, blau gefärbt und mit einer gewissen Regelmäßigkeit im homogenen Karyoplasma verteilt und lagen in ungefähr gleichen Abständen von einander; Chromatinanhäufungen als Kernkörperchen konnten nirgends gesehen werden. In anderen Kernen dagegen hatte sich ohne Andeutungen von Karyokinesen das Chromatin in zwei oder drei größere Klumpen zusammengezogen, die gewöhnlich rundlich waren, scheinbar Kernkörperchen darstellten, die zwischen den Granula und feinen Fäden hier und da im Karyoplasma verstreut lagen. Homogene Kerne entdeckte ich in keinem Teil der Geschwulst, alle hatten mehr oder weniger deutlich erkennbare Granula, die am besten nach der Bendaschen Methode dargestellt wurden. Kernteilungsfiguren waren zahlreich vorhanden: Spindeln, Äquatorialplatten, Monaster etc., die Zellen mit Kernteilung waren größer und hatten helleres Protoplasma als die im Ruhezustand. Zellen mit direkter Kernteilung oder Kernsprossung konnte ich nirgends finden, ich halte die Vielkernigkeit der Zellen für den Ausdruck eines endogenen, nicht mit Protoplasmateilung verbundenen Vorganges, sodaß daraus die oft beträchtlichen Kernhaufen innerhalb ein und desselben Zellleibes resultieren.

Rundliche, nach Art von Vakuolen auftretende Löcher, wie man sie im Innern des Zellleibes sonst bei rasch wachsenden Geschwülsten oft findet, waren bei diesem Tumor nirgends zu sehen, dagegen lagen oft, besonders in den der Gehirnsnbstanz näherliegenden Teilen des Tumors innerhalb der Geschwulstzellen kleine gelbliche Körner, die stark das Licht brachen, denjenigen ähnlich, die, wie ich vorher beschrieben habe, dicht neben den Wandungen der neugebildeten Gefäße und zwischen den die Gefäße begleitenden Bindegewebszügen lagen. Derartige Pigmentkörner von unzweifelhaft hämatogenem Ursprung zogen die Peripherie des Zellleibes vor, sie waren stets ziemlich spärlich.

In den dem dritten Ventrikel mehr benachbarten Teilen der Geschwulst fehlte dieser eine scharfe Grenze gegen die großen Ganglien der Gehirnbasis, nur hatten sich an diesen Stellen die Endothelkerne der Lymphräume, die kaum vom Tumor ergriffen waren, vermehrt, lagen dicht aneinander, sodaß sie gleichsam einen feinen Saum bildeten, der das neugebildete Gewebe von der Gehirnsubstanz trennte; solche reaktiven Proliferationen veranlaßten ein Hervorwachsen wahrer Protoplasmaknospen, in welchen auf einer amorphen, nach Benda rosa gefärbten Grundsubstanz zahlreiche blaue, runde, haufenweise liegende Kerne hervorschossen.

Die der Geschwulst benachbarte Gehirnsubstanz verhielt sich sozusagen passiv gegenüber der Neubildung, welche stufenweise sie vordrängend, vorrückte; nur in einer engbegrenzten Zone fanden sich Spuren einer Neuroglia-Hyperplasie, ihre etwas dickeren und vermehrten Fibrillen bildeten ein feines, zartes Flechtwerk, bloß von dem der Geschwulst un-

mittelbar anliegenden Teile nervöser Substanz umgeben. Hier fanden sich auch die Kerne der Glia zahlreicher als an den anderen Orten längs der Begrenzungslinie.

Die Nervenzellen zeigten in der Nachbarschaft der Geschwulst schwere mechanische und Ernährungsstörungen infolge der durch den Tumor ausgeübten Kompression: homogenes Aussehen mit schlecht erkennbaren chromatophilen Massen, einem aufgeblähten, nach Benda sich schlecht blaufärbendem Kern, an Zahl und Größe reduzierte, kurze Protoplasmaausläufer, Vakuolenbildung im Protoplasma. Etwas nervöses Gewebe bestand auch zwischen den Gewebsmassen an dem Teile, der am dritten Ventrikel lag, die dort vorhandenen Nervenzellen waren auf die Hälfte bis auf den dritten Teil der normalen Größe verkleinert. Auch einzelne Gliafasern waren innerhalb des Tumors hier und da zu bemerken, als cylindrisch gewundene Bälkchen von tiefblauer Farbe, zwei bis dreimal so dick wie normale Gliafasern, an den Enden scharf abgeschnitten und ziemlich lang.

Viel interessanter gestaltete sich die Untersuchung des intrasellaren Teiles der Geschwulst, insofern, als ich in Serienschnitten durch den ganzen Inhalt der Sella turcica Reste von Hypophysisgewebe nachweisen und die Beziehungen zwischen diesen Resten und dem Tumor bestimmen konnte.

Auf einem Sagittalschnitt durch den intrasellaren Teil der Geschwulst ließen sich zwei Zonen deutlich voneinander abgrenzen. Von diesen unterschied sich die obere, die fast die ganze Höhlung der Sella turcica einnahm, in nichts von dem Geschwulstgewebe: wir finden da die gewöhnlichen großen rundlichen Zellen vorherrschend, mit großen Kernen, in regelloser Lage, dicht nebeneinander innerhalb einer spärlichen, homogen erscheinenden Intercellularsubstanz. Hin und wieder befand sich auch ein zartes Stroma zwischen den Zellen, das aus sehr feinen Bindegewebsfibrillen und wenigen dünnwandigen, stark gefüllten Blutgefäßen bestand. Dieser oben gelegene Teil nahm ungefähr vier Fünftel vom Inhalt der Sella turcica ein, hatte ein deutliches Geschwulstgepräge und setzte sich nach unten gegen eine dünne, blattförmige, ungefähr 1 mm dicke Leiste ab, die von dem Tumor gegen den Boden der Sella turcica gepreßt zu sein schien und sich demselben anschmiegte. Dieser Gewebsstreifen hat ein entschieden drüsenförmiges Aussehen und wird von dem darüberliegenden Tumor durch ein kräftiges Bindegewebsbündel getrennt; die erwähnten Beziehungen finden sich in einer großen Zahl der Serienschnitte. Die drüsige Partie wird von einem bindegewebigen Stroma gebildet, welches, netzförmig angeordnet, längliche, am Grunde der Sella mehr rundliche Maschen bildet, die sogar zu wahren Spalten an einigen Stellen zusammengepreßt erscheinen. In diesen Maschen liegen zarte Zellen, die, kleiner als die des Tumors, rundlich, einen schlecht färbbaren Kern von runder Form enthalten und ein helles homogenes Protoplasma aufweisen. Nach der Bendaschen Methode nimmt der Kern eine blaß-

blaue, gleichmäßige Färbung an, das Protoplasma dagegen eine mehr nach rosa als nach blau hinneigende. Diese Zellen liegen dem bindegewebigen Stroma, das Alveolen bildet, auf und lassen in ihrer Mitte einen kleinen, mit körnigem Detritus und kleinen Colloidklumpen gefüllten Raum frei. Zellen, die den normalen des Vorderlappens der Hypophysis gleichen und sich mit Alizarinblau tiefblau färben, gab es hier nicht. Mit wässeriger Eosinlösung färbte sich das Protoplasma bei längerer Behandlung diffus rosa, ohne daß eosinophile Granulationen zu erkennen gewesen wären. Es fehlten also vollständig die beiden Varietäten der chromophilen Zellen, sowohl die basophilen als die acidophilen, welche sich nach der Schönemannschen Einteilung in einer normalen Hypophysis immer finden. Die letzteren dieser schlecht zu färbenden Zellen sind scharf, und oft liegen sie aufgelöst im Centrum des Alveolus in kleinen, von Kernen durchsetzten Protoplasmahaufen nach Art der von Rogowitsch[1]) als „Kernhaufen" beschriebenen Bildungen, die sich an der Grenze des nervösen und epithelialen Teiles der Hypophysis vorfinden. Wenn man in den besser erhaltenen Elementen dieses drüsigen Abschnittes die Verhältnisse des Protoplasmas und der Kerne mit starker Vergrößerung untersucht, so findet man, daß sie von denen der Tumorzellen vollständig verschieden sind: hier ist der Kern klein und von einem, in anbetracht der Kleinheit der Zelle, relativ großen Protoplasmamantel umgeben, im Gegensatz zu den oben beschriebenen Tumorzellen, wo der relativ große Kern einen nur schmalen Protoplasmasaum um sich herum hat.

An dem Knotenpunkte des Stromas bemerkt man reichlich Blutkapillaren, die an die Wand der Alveolen durch den Tumor angepreßt und plattgedrückt waren; in ihrem Lumen befinden sich rote Blutkörperchen in geringer Menge.

Thyreoidea: Schnitte aus diesem Organ wurden nach den gewöhnlichen Methoden, außerdem nach der schon erwähnten neuen Bendaschen gefärbt. Das Parenchym zeigte ziemlich reichen Colloidgehalt, wenigstens die Cysten im Zentrum, während die an der Peripherie ziemlich weit und oft konfluiert waren. Auf der inneren Oberfläche einer jeden Cyste lagen in einfacher kontinuierlicher Lage Epithelzellen; selten finden sich Schläuche, bei denen sich die Epithelien mit dem Colloid im Zentrum des Lumens mischen. Auch an den peripherischen Abschnitten der Drüse sieht man nur ausnahmsweise Stellen, an denen sich Epithelzüge über die Fasern des Stromas hinausbegeben, um neue Alveolen zu bilden, wie man es an hypoplastischen Schilddrüsen wahrnehmen kann.

Mit stärkerer Vergrößerung suchte man vergebens in mehreren Gesichtsfeldern von mit Saffranin und Pikrinsäure oder nach Benda gefärbten Präparaten nach Kernteilungsfiguren, auch konnte man in ähnlicher Weise keine Differenz zwischen zwei Arten von Zellen erkennen, wie sie Langendorff[2]) aufgestellt hatte: Hauptzellen und Colloidzellen. Alle

[1]) Rogowitsch: Zieglers Beiträge, Bd. IV, 1889.

[2]) Langendorff: du Bois-Reymonds Archiv, Supplement 1889.

Zellen zeigten ohne Unterschied dieselben Charaktere: einen ziemlich großen Kern von runder Form, reich an Chromatin, mit spärlichem Protoplasma von homogenem Aussehen. Das Bindegewebe, welches die Drüse zusammenhielt, ist gut entwickelt, die Septen zwischen den Epithelschläuchen sind ziemlich voluminös und arm an Blutgefäßen. Einige stärkere Bindegewebszüge nehmen mit Eosin und Sulfo-Alizarin eine gleichmäßige rosa Farbe an und sind spärlich mit länglichen Kernen versehen, in ihnen ist eine starke hyaline Degeneration vorhanden.

Verschiedene der über den Tumor hypophyseos bei nicht akromegalischen Individuen noch in letzter Zeit erschienenen Beobachtungen können nicht dazu beitragen, über die Frage der Beziehungen der Hypophysis zur Akromegalie Licht zu verbreiten, und zwar aus einem Hauptgrund: weil die histologische Untersuchung, wegen des unterlassenen Studiums der zwischen Hypophysis und Tumor bestehenden Verhältnisse, unvollkommen erscheint. Beinahe alle Beobachter beschränken sich darauf, nach dem makroskopischen Examen zu versichern, daß „keine Überbleibsel des Hirnanhangs vorhanden sind“, als ob es eine leichte Sache wäre, sich über das Vorhandensein solcher Reste oder das Fehlen derselben ohne weiteres auszusprechen. nachdem es bekannt ist (Benda), daß die Hypophysis nach den verschiedensten Richtungen gedrängt werden kann, je nach dem Ausgangspunkt und der Wachstumsrichtung des Tumors, Das schwammige Aussehen, das die Tumoren des Türkensattels in einigen Fällen zeigen, und die im neoplastischen Gewebe und in den benachbarten Teilen häufigen Blutergüsse, machen die Untersuchung so ungewiß und schwierig, daß man an der Richtigkeit der mit bloßem Auge vorgenommenen Betrachtung zu zweifeln berechtigt ist. Ebenso sind die histologischen Berichte über die verschiedenen Fälle mangelhaft, denn die Untersuchung ist fast immer auf ein Stückchen des Tumors beschränkt, und es ist selten, daß der Beobachter es für nötig hält, nachzuforschen, wie sich die Neubildung hinsichtlich des normalen Inhalts der Sella turcica verhält. Deswegen glaube ich, daß man nicht selten der Hypophysis einen ganz anderen Anteil im Krankheitsprozeß zuschreibt, als ihr zukommt, und daß man auf Grund der groben topographischen Anhaltspunkte solche Tumoren von der Hypophysis ausgehend ansieht, welche im Gegenteil in ihrer Nachbarschaft (Knochenwände, Infundibulum,

Operculum Sellae turcicae) den Ursprung haben und die Drüse nur indirekt in Mitleidenschaft ziehen.

Es ist weniger meinem Verdienst, als glücklichen Umständen zuzuschreiben, daß ich über den ersten Fall einen histologischen Befund liefern konnte, der mit Rücksicht auf das Vorerwähnte keine Lücken aufweist.

Während man bei makroskopischer Untersuchung auch in diesem Falle auf das völlige Fehlen der Drüse schließen mußte, hat eine systematische histologische Untersuchung des Inhalts des Türkensattels die vom Tumor gegen den Hintergrund der Sella gequetschte Hypophysis erkennen lassen, welche durch eine Bindegewebsschicht vom Tumor getrennt war. Ein glücklicher Zufall erlaubte das Auffinden gerade des interessantesten Teiles, nämlich des Vorderlappens, während der Hinterlappen und Stiel vollständig fehlten. Jener war in vertikaler Richtung und der Wölbung der Sella folgend, zu einer ungefähr 1 mm starken und in der Mitte etwas dickeren Schicht, also zu einem Sechstel des Normalen, zusammengedrückt; natürlich waren große Veränderungen in seinen Bestandteilen, im Epithel, Bindegewebe und in den Blutgefäßen wahrnehmbar. Die sonst runden Alveolen waren ellipsen- und maschenförmig verändert und an einigen Stellen zu dünnen Spalten geformt. Sie enthielten im Lumen wenige rundliche oder polygonale Zellen, welche, nicht immer ausgeprägte Konturen besitzend, von der Größe eines Leukocyten waren, und ein helles, von Granula ganz freies Protoplasma mit gleichmäßig färbbarem Kern zeigten. Da und dort fanden sich kleine Schläuche, die mit einer einfachen Epithelschicht ausgekleidet waren und in der Mitte ein sehr kleines Colloidklümpchen enthielten. An den Knotenpunkten des Bindegewebsnetzes waren zahlreiche Blutgefäße mit sehr engem Lumen. Die Struktur des Vorderlappens war also gut erkennbar, trotz der schweren, durch den Druck erlittenen Atrophie.

Für ein besonders wichtiges Zeichen halte ich das gänzliche Fehlen der Chromophilzellen, was zugunsten von Bendas Hypothese spricht, nach welcher diese das funktionierende Element der Hypophysis darstellen; es ist natürlich, daß die der Zerstörung entgangenen Zellen des Hypophysisgewebes, bei einer so schweren Ernährungsstörung, neben der auffallendsten äuße-

ren Schädigung (Form, Größe, Färbbarkeit) auch in ihrer Funktion die Wirkung dieses abnormen Zustandes fühlten, selbst wenn diese nur die Folge eines einfachen mechanischen Einflusses war. Hier ist das Fehlen der granulierten Zellen noch viel bezeichnender, insofern als in der Hypophysis von jungen Individuen, wie gerade im vorliegenden Falle, die Chromophilzellen gewöhnlich die Hauptzellen an Zahl übertreffen.

Der Umstand, daß auch die Colloidklümpchen sehr spärlich vorkommen, zeigt, meiner Meinung nach, ein unbestreitbares Verhältnis zwischen der Anzahl der Chromophilzellen und der Bildung der Colloidsubstanz. Dieser an Hypophysisresten von so anomalem Aussehen und Ernährung gemachte Befund genügt nicht nur, ohne weiteres die Meinung Bendas[1]) zu verwerfen, daß das Colloid nicht ein Sekretionsprodukt der Hypophysis darstellt, sondern nur ein Degenerationsprodukt. Um diese Frage zu lösen, sind eingehende systematische Untersuchungen der gesunden Hypophysis in verschiedenem Alter nötig, und ich hoffe, diese mit dem schon von mir gesammelten reichen Beobachtungsmaterial ausführen zu können. Um die erwähnte Beziehung zwischen Chromophilzellen und Colloidsubstanz zu bestätigen, könnten, wenn ich nicht irre, die Befunde von Benda selbst angeführt werden, welcher im Falle Köhler Colloidklumpen in den an Chromophilzellen reichen Stellen des adenomatösen Struma beschreibt, und ferner außer meinem auch der Befund von Carbone, der in seinem Falle von adenomatöser Struma der Hypophysis das Fehlen der Chromophilzellen und gleichfalls des Colloids erwähnt. Ich verdanke Herrn Professor Carbone die Möglichkeit, viele Schnitte des von ihm beschriebenen Tumors untersucht zu haben, ohne jemals in den Alveolen oder in den Lymphräumen Colloidsekret bemerken zu können. Diese Ergebnisse lassen auf eine mit Bendas Ansichten nicht übereinstimmende Beziehung zwischen diesen beiden Bestandteilen der Hypophysis schließen.

Abgesehen von diesen Einzelheiten, die eine rein morphologische Bedeutung besäßen, wenn sie sich nicht mit der noch unbekannten Funktion der Hypophysis verbänden, genügt es,

[1]) Benda, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin, 1900, S. 166.

nur die Beziehungen zwischen Hypophysisresten und Tumor und den großen, zwischen Hypophysiszellen und Tumorzellen bestehenden Unterschied hervorgehoben zu haben. Der Kern der Frage liegt darin, zu beweisen, daß es sich in meinem Falle um einen nicht aus dem Hypophysisepithel entstandenen Tumor handelt, der mit der sog. adenomatösen, mit Chromophilzellen besetzten Struma nichts gemein hat, was einige Autoren für die Ursache der Akromegalie halten. Daß keine Struma hier vorliegt, zeigen die folgenden Merkmale: die durch ein Bindegewebsblättchen zwischen Hypophysisresten und Tumor bestehende Abgrenzung, die Form, die Zusammensetzung und die gegenseitige Stellung, sowie die verschiedene Färbbarkeit der Zellen in beiden Geweben, auch an den Berührungsstellen, wo Übergangsformen zwischen Drüsen- und neoplastischen Zellen gefunden werden müßten. An diesen Punkten zeigt sich keine Neigung des neoplastischen Gewebes zu einer alveolaren Anlage, sondern ein unvermitteltes Übergehen der kleinen, atrophischen, ungefärbten Zellen der Drüsenreste zu den großen, mehrkernigen, gut färbbaren Tumorzellen.

Das verschiedene Aussehen und die Gruppierung der neugebildeten Zellen, sowie der Reichtum an Blutgefäßen und die ausgesprochene Neigung zu Blutungen, bestimmen mich, diesen Tumor mit aller Sicherheit in die Kategorie der polymorphen, teleangiektatischen Sarkome zu setzen. Welches die wahre Ursprungsstelle des Tumors ist, kann nur sehr schwer beurteilt werden, wenn man bedenkt, daß er wegen seiner Größe und seiner starken Wucherung die umliegenden weichen Teile in Mitleidenschaft gezogen und teilweise zerstört hatte, wodurch eine genaue Direktive der Untersuchung ausgeschlossen wurde. Sein Ursprung von den Knochen der Schädelbasis, die sich alle unverletzt zeigten, scheint nicht annehmbar, ebensowenig von der Dura mater, deren Tumoren gewöhnlich charakteristische histologische und, wenn man will, auch makroskopische Merkmale besitzen, die von dem vorliegenden Tumor gänzlich verschieden sind. Keine größere Wahrscheinlichkeit hat die Annahme des Ursprungs des Tumors aus den Endothelial- und Perithelialzellen der Gefäße. Tatsächlich habe ich nie im Innern der Blutgefäße die Endothelialzellen vermehrt gesehen;

auch in den größten Gefäßen bestand der Epithelbelag aus abgeplatteten, in einer einzigen Schicht gelagerten Zellen. Ebenso bestand auch keine nähere Beziehung zwischen den Tumorzellen und der Adventitia der Gefäße, und es fehlte auch jene besondere strangförmige, radial von der Gefäßperipherie ausgehende Anordnung der Zellen, die man für ein charakteristisches Merkmal von Perithelialgeschwülsten hält[1]).

Da man weder vom Hinterlappen, noch vom Trichter des Hirnanhangs Spuren finden konnte, läßt sich möglicherweise der Schluß ziehen, daß vielleicht einer dieser zwei integrierenden Bestandteile des Organs den Ausgangspunkt des Tumors darstellen könnte. Solche Fälle finden sich schon in der Literatur angeführt; was den Hinterlappen als Ursprungsstelle betrifft, erinnere ich an den Befund von Bury[2]), welcher über ein von dem hinteren Teil der Hypophysis ausgehendes Gliom berichtet, und ferner an den zweiten Fall von Dallemagne (a. a. O.), wo die Volumzunahme der Hypophysis ganz auf Rechnung des Hinterlappens vor sich ging.

Vielleicht hatte auch der von Mossé und Daunic[3]) beschriebene Fall von spindelzelligem Gliosarkom denselben Ursprung. Ein Fall von aus dem Trichter des Hirnanhangs entspringendem Tumor wurde kürzlich von Touche[4]) mitgeteilt.

Ich bin geneigt, anzunehmen, daß auch in meinem Falle der Tumor vom Trichter des Hirnanhangs ausgegangen ist, obwohl bei der Nähe des Hinterlappens zum Trichter und der Größe des Tumors ein sicherer Anhaltspunkt fehlt; immerhin könnte ich zur Unterstützung meiner Auffassung einige Umstände ins Treffen führen: vor allem das nach oben überwiegende Wachstum des Tumors, so daß der davon in der Sella turcica befindliche Teil, wenngleich er den Hinterlappen wegen seiner engen Nachbarschaft mit dem Trichter zerstören konnte, doch den Vorderlappen wohl zusammenzudrücken, aber nicht zu zerstören im stande war. Unmittelbar oberhalb des Türken-

[1]) Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Bd. II, 1902.

[2]) Bury, British Medical Journal Bd. I, S. 1179, 1891.

[3]) Mossé et Daunic, Bulletins de la Société anatomique de Paris 1903. Fascic. 16, pag. 633.

[4]) Touche, Bull. de la Boc. anat. de Paris 1902. S. 217.

sattels hatte der Tumor das Aussehen einer großen höckerigen Masse, die mehr gegen die Höhle des dritten Ventrikels vortrat, als gegen den Türkensattel.

Auf Grund des von dem an der Grenze zwischen Nervensubstanz und Tumor liegenden Gewebe gezeigten Charakters konnte man sicher nicht glauben, daß es sich um eine von der dritten Ventrikelwand ausgehende Neubildung handle. Es existierte tatsächlich kein Übergang von einem zum andern Gewebe, ja es bestand sogar eine scharfe Abgrenzung infolge der leichten Zunahme der Neuroglia.

Obwohl man mit Wahrscheinlichkeit den Ursprung dieses Tumors vom Trichter des Hirnanhangs annehmen kann, bleibt es doch immer nur eine Hypothese.

Es liegt mir hauptsächlich daran, die Bedeutung hervorzuheben, welche die vorliegende Beobachtung in Hinsicht auf die Frage der zwischen Hypophysisfunktion und Akromegalie angenommenen Beziehungen besitzt. Wegen der indirekten Wichtigkeit, die diesem Falle in Bezug auf die sog. „Hypophysistheorie“ zukommt, kann er in die Kategorie der von Weigert[1]), Barbacci[2]), Sokoloff[3]) und Schmidt[4]) beschriebenen gesetzt werden. Obwohl die Beobachtungen dieser Autoren eine von meinem Falle verschiedene Erkrankung der Hypophysis festgestellt hatten, da es sich in den drei ersten Fällen um ein syphylitisches Granulom und im letzten um einen schon käseartig entarteten Tuberkel handelte, waren die Folgen für das Organ überall den von mir beobachteten gleich: nämlich ein großer Teil des Vorderlappens war zerstört, wie z. B. im Falle von Sokoloff: „von dem Gewebe der normalen Hypophysis waren kaum einige Alveolen mit Epithelzellen in der Peripherie des Tumors zu erkennen“, gerade so wie in meinem Falle. Hier aber tritt noch ein Moment hervor, das ihm mit Bezug auf histologisches Detail ein noch viel größeres Interesse verleiht, nämlich der gänzliche Mangel an Chromophilzellen in den Überbleibseln der Hypophysis, welchen

[1]) Weigert, Dieses Archiv Bd. 65, S. 223.
[2]) Barbacci, Lo Sperimentale, 1891.
[3]) Sokoloff, Dieses Archiv Bd. 143, S. 333.
[4]) Schmidt, Ergebnisse d. allg. Pathol. von Lubarsch u. Ostertag.

Befund ich wegen der diesen Elementen gegenwärtig zugeschriebenen Bedeutung noch besonders hervorheben möchte.

Diese Beobachtung steht mit der Ansicht der französischen Schule nicht direkt im Widerspruch, welche, wie gesagt, die Akromegalie durch eine Verminderung oder durch Aufhören der Hypophysisfunktion hervorgerufen ansieht, weil man, trotz des Fehlens der Chromophilzellen, eine mögliche, wenn auch noch so geringe Funktion den übrig gebliebenen Resten dieses Drüsengewebes nicht absprechen kann. Man muß jedoch gestehen, daß es überraschend ist, warum, hinsichtlich der diesem Organ zugeteilten so wichtigen physiologischen Aufgabe, nämlich das Wachstum des Knochensystems zu regulieren (Tamburini, Pechkranz, Collina) nach Konstatierung einer so schweren Schädigung seiner Struktur und indirekt seiner Funktion wie in meinem Falle, nicht wenigstens die Andeutung von jener Knochenveränderung von mir gefunden wurde, welche für die Folge einer mangelhaften Hypophysisfunktion gehalten wird; aus diesem Grunde gerade müßte mein Befund mehr gegen als zu Gunsten dieser Anschauung sprechen. Gänzlich im Widerspruch steht er mit der Auffassung von Collina[1]), der die Meinung ausspricht, der Hypophysistumor veranlaßte bei einem jungen akromegalische und bei einem erwachsenen Patienten kachektische Erscheinungen, obgleich in beiden Fällen ein Aufhören der Hypophysisfunktion im Spiele ist. Denn einen anderen Fall von Hypophysistumor, der wegen des zarten Alters des von ihm befallenen Individuums besser gegen die Hypothese von Collina spricht als der meine, kenne ich nicht. Hier lag ein sehr auffallender allgemeiner Hypotrophismus vor, den man ohne weiteres einem rasch wachsenden Tumor in der Schädelhöhle zuschreiben muß, ohne daß das Organ, von dem der Tumor ausgeht, hierbei eine Rolle spielt. Sicher ist, daß in diesem Falle alle jene Symptome (Fettleibigkeit, Myxödem) fehlten, welche nach Fröhlich[2]) bei Nichtexistenz von Akromegalie einen Hypophysistumor anzeigen können.

Zur genauen histologischen Bearbeitung meines Falles habe

[1]) Collina, Rivista sperimentale di Freniatria e Med. legale, 1898, Fasc. III.

[2]) Fröhlich, Wiener klin. Rundschau, 1901, 47, 48.

ich für angezeigt gehalten, die Untersuchung auch auf die Schilddrüse auszudehnen, da es bekannt ist, daß man seit langem eine hypothetische, kompensierende Funktion zwischen dieser und dem Hirnanhang annimmt. Diese gegenseitige Funktion beider Organe, zuerst von Rogowitsch (a. a. O.) angenommen, der bei Tieren nach der Schilddrüsenexstirpation eine Vergrößerung der Hypophysis konstatierte, ist in verschiedener Art beurteilt worden, und noch heute findet diese Ansicht auf Grundlage chemisch-physiologischer Daten ihre Verteidiger[1]) oder ihre auf höchst wertvolle Beweisführung sich stützenden Gegner [Vassale[2])]. Die ersteren besitzen ein unbestreitbar reichliches Untersuchungsmaterial: es liegen Fälle vor, wie die schon erwähnten von Rogowitsch und die späteren von Tizzoni und Centanni[3]) und von Leonhardt[4]), wo die Hypophysis nach der Schilddrüsenexstirpation sich vergrößert und gleichfalls andere, rein anatomische Fälle — weil die zu experimentellen Zwecken vollzogene Zerstörung der Hypophysis keine sicheren bezüglichen Schlüsse zuläßt — in denen das spontane Schrumpfen und die Atrophie der Hypophysis von Schilddrüsenhyperplasie begleitet ist. Was diesen letzteren Befund betrifft, gegen den, wie mir scheint, mein Fall spricht, so sei mir die Bemerkung gestattet, daß das Gewicht der Schilddrüse (auf welches viele ihre Ansicht stützen) kein bestimmtes Urteil bezüglich der kompensierenden Hypertrophie des Organs zuläßt, wie das die Untersuchungen Schönemanns (a. a. O.) beweisen. In der Statistik von Schönemann (a. a. O. Seite 323—324) sehen wir verschiedenem Alter beinahe dasselbe Gewicht der Schilddrüse entsprechen (7 Jahre 11 g, 30 Jahre 13,5 g) und in einigen von mir an 117 Kadavern ausgeführten systematischen Untersuchungen finde ich bei vier Fällen ein umgekehrtes Verhältnis, d. h. bei demselben Alter ein verschiedenes

[1]) Eine gewisse biologische Beziehung zwischen Hypophysis und Schilddrüse wollten mit ihren Untersuchungen Schnizler und Ewald (Wiener klin. Woch. 1896) beweisen, die in der Hypophysis Thyreoiodin fanden und bemerkten, daß es so wie gewisse Produkte der Schilddrüse wirkte.

[2]) Vassale, Rivista sperimentale di Freniatria, Vol. 27, 1901.

[3]) Tizzoni & Centanni, Archivio per le Scienze Mediche. Vol. 14.

[4]) Leonhardt, Dieses Archiv Bd. 149, H. II.

Gewicht der Schilddrüse [siehe Tabelle[1])], ohne daß die Hypophysis von ihrem mittleren Gewicht abwich.

Gegen das angenommene Verhältnis von Gegenseitigkeit der beiden Organe möchte ich den Befund von Bonardi vom Jahre 1893 (a. a. O.) und jenen kürzlich veröffentlichten von Ponfick[2]) über zwei Kranke anführen, von denen der eine an Akromegalie, der andere an Myxödem litt, welche zwei Krankheiten nahe miteinander verwandt sind. Sowohl in dem einen als in dem andern Fall bestand sklerotische Atrophie der Hypophysis und der Schilddrüse. Im Falle von Bonardi erschien allerdings die Hypophysis eher groß (2,975 g), aber die Zunahme kam ganz auf Rechnung des Bindegewebes und der Blutgefäße, während die epithelialen Stränge des Vorderlappens ausgesprochen atrophisch waren. Auch die grundlegenden Untersuchungen von Rogowitsch, welche den Anstoß zur Hypothese der kompensierenden Funktion zwischen Hypophysis und Schilddrüse gegeben haben, scheinen mir diese Ansicht nicht zu bestätigen; denn auch seine Tierexperimente geben mir Anlaß, diese angenommene gegenseitige Funktion der zwei Organe für sehr problematisch zu halten. Zwar ist es richtig, daß bei den Tieren mit von Rogowitsch exstirpierter Schilddrüse die Hypophysis an Volumen zunimmt, aber die histologische Untersuchung zeigt, daß im Vorderlappen dies durchaus das Werk der Hauptzellen ist, denen die modernen Ansichten mit Recht die Bedeutung von Elementen im Ruhezustand zuschreiben. Wenn wir den Arbeiten von Tizzoni und Centanni (a. a. O.) und Stieda[3]) folgen, so finden wir überall den gleichen Befund, daß nämlich in der Hypophysis ihrer Tiere mit exstirpierter Schilddrüse die Hauptzellen zugenommen und die Chromophilzellen abgenommen haben, außerdem zeigt sich eine reichliche Vakuolenbildung in den Zellen, welche

1) Tabelle.

	Fall	Alter	Gew. d. Schild.
I	55	7½	2,3 g
II	11	7½	10,9 „
III	28	8	4,3 „
IV	26	11	12,0 „
V	109	11	20,0 „

2) Ponfick, Zeitschrift für klin. Med., Bd. 38. 1899, S. 1.

3) Stieda, Zieglers Beiträge, Bd. V. 1890.

schon von Rogowitsch erwähnt wurde und die man gewiß nicht für den Ausdruck einer Funktionszunahme halten darf.

Die modernen Ideen über die Bedeutung der Chromophilzellen entziehen also dem hypothetischen Parallelismus in der Funktion der Hypophysis und jener der Schilddrüse den Boden, und lassen den Zweifel entstehen, ob nicht zufällig bei der experimentellen strumipriven Kachexie und beim spontanen Myxödem die Vergrößerung der Hypophysis in dem ganzen Krankheitsbild als an und für sich bestehendes Symptom anzusehen ist (Vassale), welches im Gegensatz zum angenommenen Gegenseitigkeitsverhältnis ganz und gar nicht von der Exstirpation oder von der spontanen Atrophie der Schilddrüse abhängt.

Die Ansicht, daß eine gegenseitige Kompensation zwischen beiden Organen nicht besteht, wird auch durch meinen Fall bestärkt, da trotz der schweren Hypophysisatrophie und des absoluten Fehlens von Chromophilzellen, bei der histologischen Untersuchung der Schilddrüse Zeichen einer funktionellen Hyperplasie nicht zutage traten.

Fall II.

Hypophysis-Tumor mit Akromegalie.

Die interessanten Angaben aus der Anamnese, objektiven Untersuchung und aus dem Sektionsbefund verdanke ich Herrn Dr. Baggio, der mir in liebenswürdigster Weise den in einem wenig verbreiteten Blatt publizierten Fall zur weiteren Bearbeitung überlassen hat, dem Sektionsbefund konnte ich eigene Beobachtungen hinzufügen.

Viktor Piziol, 35 Jahre alt, in Venedig von gesunden Eltern geboren. Weder direkt noch in der Seitenlinie erblich belastet. Ungewöhnlich kräftig, hatte er seit seiner Jugend schwer gearbeitet und war dabei der feuchten Kälte ausgesetzt gewesen. Er verheiratete sich mit 20 Jahren und hatte 8 Söhne, von denen 3 in der Kindheit starben, während 5 sich in voller Gesundheit des Lebens erfreuen. Bis zum 24. Lebensjahre bot seine Anamnese in pathologischer Beziehung nichts Interessantes dar. In dieser Zeit litt er an Scharlach, und gleich darauf begann er mit unbestimmten Symptomen zu kränkeln, mit Nachtschweißen, heftigen Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen. Dadurch verminderte sich die Arbeitslust und Arbeitsfähigkeit. Der hauptsächlich auf der linken Seite bestehende Kopfschmerz verstärkte sich langsam, verbunden mit zunehmender Schwäche der Sehkraft auf der korrespondierenden Seite und mit allmählicher Vergrößerung des Kopfes, der Hände und Füße. Die von Beginn der Krankheit an angewendete Behandlung konnte den progressiven Verlauf derselben nicht

aufhalten. Der Patient, der zuletzt noch an Nierenentzündung litt, begab sich in das Bürgerspital von Venedig, wo er bis zu seinem Tode verblieb.

Die objektive Untersuchung ergab: Mann unter mittelgroß (1 m 61 cm), in gutem Ernährungszustande, mit ziemlich blasser Haut und anämischen Schleimhäuten. Das linke Auge steht heraus, sieht nach außen und etwas nach oben. Kopfumfang groß, mißt 61 cm, der Längsdurchmesser 18,7, der quere 16 cm. Lippen feucht, besonders die Unterlippe, wulstig, negerartig hervortretend, Prognatismus, Jochbeine und Augenhöhlenränder stark ausgebildet, Nase und Ohrläppchen dick und fleischig. Zunge dick, Kyphose an der Hals-Brustwirbelsäule, Atrophie der Hoden; Zeugungsfähigkeit seit 2 Jahren erloschen. Perkussion und Auskultation ergaben am Thorax und Abdomen nichts Besonderes. Hand- und Fußmaße sind folgende: Umfang der Faust 31, des Daumens 10, des Zeigefingers 8,3, Fußumfang in der Höhe der Metatarsi 28,5, der großen Zehe am Nagelglied 11,8 cm. Füße und Hände sind derartig dick und groß, daß man sie für einem Riesen gehörig halten konnte. Die Finger erscheinen wurstförmig geschwollen. Keine Störung der Sensibilität und Reflexerregbarkeit. Außer den schon erwähnten Augenstörungen ist eine Abschwächung des Geruch- und Gehörsinns zu bemerken. Urin ohne besonderen Befund.

Patient starb am 18. März 1902, das Sektionsprotokoll ist unglücklicherweise unvollständig, nur die Untersuchung der Schädel- und Rückenmarkshöhle und des cervicalen Sympathicus ist geschildert. Der äußeren Körperformation entsprechend sind die Skelettveränderungen der Glieder und des Kopfes, die schon in der Krankengeschichte erwähnt sind, besonders hervorgehoben. Was die Brust- und Bauchorgane anbetrifft, so konnte ich in Erfahrung bringen, daß das Herz enorm vergrößert war, ein wahres Cor bovinum, ohne daß Klappenfehler existierten, und daß die Leber ganz ungewöhnlich groß war, obwohl ihre Struktur intakt erschien. An den Nieren fand sich eine chronische, parenchymatöse Entzündung. Die Lücken des Sektionsbefundes lassen leider eine der schweren Anomalie des Zentralnervensystems entsprechende genaue Feststellung körperlicher Störungen nicht zu; die cerebrospinalen Veränderungen waren in der Tat ungewöhnlicher Art, wie aus dem folgenden hervorgeht.

Schon die Bildung und Symmetrie der Schädelknochen bot nach Entfernung des Schädeldachs auffällige Befunde dar. Die linke vordere Schädelgrube war tiefer als die rechte und ebensoviel tiefer als die mittlere derselben Seite: das linke Felsenbein sprang infolgedessen mehr nach oben vor, als das rechte. Die Cellulae mastoideae rechts waren sehr viel weiter als normal. Der interessanteste Befund war jedoch das Vorhandensein eines Tumors, der aus der Gegend der Hypophysis gegen die Gehirnbasis sich erstreckte, mit welcher er durch leichte Adhäsionen zusammenhing. An der Konvexität der Großhirnhemisphären fand sich nichts Bemerkenswertes; nur die weichen Hirnhäute waren etwas opak, ließen sich jedoch überall leicht abziehen, mit Ausnahme des Trigonum olfactorium, wo nach innen von den Nervi olfactorii und optici eine kleine

fibröse Adhäsion vorhanden war. Der erwähnte Tumor der Hypophysengegend nahm die ganze Sella turcica ein und reichte einen Daumen breit nach oben über den Processus clinoid. anterior hinaus, er bildete eine grau rosafarbene höckerige Masse, die auf der Oberfläche von einer dünnen, transparenten Membran wohl begrenzt war, die sie von der Gehirnbasis trennte. Ein kleiner, keulenförmiger Anhang ging von der linken Tumor-


Hypophysistumor mit Akromegalie (Fall Piziol).

Fig. 3.
Akromegalische Gesichtsdeformität.

hälfte aus und setzte sich unter der Dura mater über dem linken Nervus opticus am Foramen opticum an, ohne jedoch darüber hinauszugehen. Der Tumor, der im ganzen die Größe eines kleinen Hühnereies hatte, war ziemlich derb, an der Peripherie und im oberen Abschnitt von einer hirnähnlichen Konsistenz, im Zentrum und an dem in der Sella turcica gelegenen Teile indessen weich, schwammig und fast breiig. An seiner Oberfläche fanden sich keine Spuren vom Pedunculus pituitarius. Von den beiden inneren Carotiden ging die rechte einfach an dem Tumor dicht vorbei; die linke dagegen war überall vom Tumor umgeben komprimiert.

Das Dach der Sella turcica war zerstört, die Lamina quadrilatera des Keilbeins in ihrer oberen Hälfte usuriert, derart, daß die proc. clinoid. poster. fehlten. Auch der Knochen auf dem Boden der Sella turcica war auf der linken Seite usuriert; jedoch ging der Tumor nach unten nicht weiter, die Keilbeinhöhlen waren vollständig frei. Der Tumor erreichte nicht die mittlere und die seitlichen Hirnhöhlen, das Kleinhirn war intakt.

Hypophysistumor mit Akromegalie (Fall Piziol).



Fig. 4.
Ansicht des Tumors nach der Trennung vom Gehirn.

Die mikroskopische Untersuchung der Halsganglien des Sympathicus hatte kein besonderes Resultat. Das von der Dura mater befreite Rückenmark zeigte sich jedoch im ganzen verdickt, jeder einzelne Teil hatte eine ungewöhnliche Größe; die Lendenanschwellung war fast ebenso groß, als bei einem mittelgroßen, gut entwickelten Manne die Halsanschwellung zu sein pflegt.

Die Maße, die mir in liebenswürdiger Weise vom Prosektor zur Verfügung gestellt wurden, ergaben folgende Zahlen:

Halsanschwellung:	sagittal 11 mm,	frontal 18 mm,	Umfang 46 mm;
mittlerer Brustteil:	„ 9 „	„ 10 „	„ 41 „
Lendenanschwellung:	„ 10 „	„ 10 „	„ 42 „

Ich kontrollierte die Maße an den Querschnitten durch das ganze Mark, die Dicke der weichen Haut und der unter der Pia gelegenen Tumormasse wurde dabei nicht berücksichtigt, davon werde ich nachher sprechen, hier gebe ich die absoluten Zahlen für die Rückenmarksdicke. Die relativen Zahlen umfassen (außer bei der Halsanschwellung, die fast frei von neoplastischer Infiltration war) neben der absoluten Dicke des Markes auch noch die Dicke der zarten, neoplastischen Umhüllung, sie sind daher mit einer gewissen Freiheit zu geben.

Wenn man die Zahlen dieses Falles mit den normalen nach Le Testut[1]) und Sterzi[2]) vergleicht, so erkennt man sofort, daß es sich hier um eine allgemeine Vergrößerung des gesamtes Markes handelt, an der besonders die obere Partie, der Halsteil, beteiligt ist, daselbst liegt das Maximum der Differenz (18 gegen 13 cm normal auf dem Frontaldurchmesser).

Weitere interessante Daten gaben die Größenverhältnisse der grauen und weißen Substanz des Rückenmarks in verschiedenen Höhen. Genaue Zahlen kann ich jedoch nicht geben, weil dazu eine besondere Übung in dieser Art der Untersuchung gehört, die ich nicht besitze. Ich beschränke mich daher auf die Angabe, daß beim normalen Rückenmark ebenso wie bei dem in Frage stehenden das Verhältnis zwischen weißer und grauer Substanz in der Cervical- und Lumbalanschwellung derart ist, daß die graue Substanz in der Lendenanschwellung einen relativ größeren Raum einnimmt, als in der Halsanschwellung, daher waren im Halsteil im Vergleich zum normalen Befunde dünne, atrophische Vorderhörner neben dicken, weißen Strängen zu finden. Die ganze graue Figur war verkleinert, dagegen erschienen die Hinter-, besonders die Seitenstränge ungemein verdickt. Die Masse der weißen Substanz überwog daher in großer Ausdehnung die der grauen, und zwar war die Differenz viel größer, als in normalen Fällen. In seiner Gesamtheit zeigte ein Transversalschnitt durch die Halsanschwellung ein Bild, in Bezug auf Dicke und Verteilung beider Substanzen, wie man es normalerweise aus dem mittleren Brustmark eines Pferdes erhält.

Über die Gesamtlänge des Rückenmarkes kann ich nichts Bestimmtes sagen, weil die unvollständigen Sektionsangaben nichts darüber aussagten: nach den mir verbliebenen Stücken schien es sich nicht sehr von einem normalen zu unterscheiden. Ferner war bemerkenswert, daß längs des ganzen Marks kleine Excrescenzen bestanden, sie lagen unter der Pia, waren rundlich, grau, ganz klein am oberen, etwas größer am Lendenteil und Conus terminalis, wo sie die Größe eines Hirsekorns erreichten; sie waren regellos verteilt, am unteren Abschnitt am zahlreichsten, zwischen den Nervenstämmen der Cauda equina fanden sie sich in geringer Zahl unter dem Perineurium, immer von grauer Farbe und rund. An einigen

[1]) Le Testut: Traité d'anatomie.

[2]) Sterzi: Untersuchungen, betreffend die vergleichende Anatomie und Entwicklung der Meningen. Atti del R. Istit. Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, Tom. LX, 1901.

Stellen bildeten mehrere nebeneinander liegende Excrescenzen kleine, maulbeerförmige Knoten. Auf dem Durchschnitt erschienen sie bei 8- bis 10facher Vergrößerung scharf begrenzt, mit bloßem Auge sah man nur, daß sie mit dem Nervenast oder dem Rückenmarksstrang, an dem sie saßen, verschmolzen waren; in ihrer Konsistenz stimmten sie mit der. des Rückenmarks überein. Es handelte sich offenbar um feinere Metastasen des Hypophysentumors am Rückenmark.

Die makroskopische Untersuchung dieses Akromegaliker - Markes ergab also:

1. Vergrößerung des ganzen Rückenmarkes, speziell des Cervicalteils.
2. Veränderung im Verhältnis der weißen zur grauen Substanz.
3. Dissemnierte Geschwulstbildungen unter der Pia: Metastasen des intracraniellen Tumors.

Zur mikroskopischen Untersuchung standen mir Stücke aus dem Cervical-, Dorsal- und Lumbalteil zur Verfügung, sowie einige Cauda equina-Äste mit den anliegenden metastatischen Knoten. Außerdem erhielt ich durch die Güte des Herrn Cavagnis fast den ganzen Tumor der Glandula pituitaria, zum Teil in Paraffin eingebettet, zum Teil in Müllerscher Flüssigkeit, schließlich hatte ich selbst noch einige Wochen nach der Sektion Gelegenheit, mir aus der Sella turcica Tumorstückchen, die an der Knochenwand hängen geblieben waren, herauszuschneiden. Zu dieser Zeit hatte der Tumor natürlich seine Farbe verloren und von der Fixationsflüssigkeit eine gelb-grünliche Färbung angenommen.

Soviel Stücke des Tumors ich auch nachher untersuchte, und zwar richtete ich meine besondere Aufmerksamkeit auf die aus der Sella turcica stammenden Teile, nirgends konnte ich eine Spur von hypophysisähnlichem Gewebe entdecken. Es fehlten also besondere Anhaltspunkte, besonders auch ein Stiel, wie er der Hypophysis eigen ist, dadurch hatte die Untersuchung ein sehr beschränktes Interesse. Rückenmarksstücke aus verschiedenen Höhen, in Müllerscher Flüssigkeit konserviert, behandelte ich nach Marchi, und andere mit gutem Erfolge mit Alizarinblau nach Benda. Ich hatte dabei bessere Resultate, feinere Details, distinktere Färbungen, als wenn ich die Vorschrift Bendas befolgte (Fixation in 10 p. c. Formol, härten in Chromsäure von steigender Konzentration bis 0,5 p. c.). Stücke vom Hypophysistumor und den Metastasen in der Cauda equina erhielt ich nach derselben Behandlung nicht weniger ausgezeichnet, wahrscheinlich ist die langsame Imprägnation mit dem in der Müllerschen Flüssigkeit enthaltenen Chromsalz und die folgende Beizung mit Eisen-Alaun Schuld an der zarten Färbung der Schnitte.

Die Untersuchung der Geschwulst auf Hypophysisreste und auf eventuelle Beziehungen dieser Reste zur Geschwulstbildung war mit bloßem Auge erfolglos, sie mußte durch mikroskopische Kontrolle gesichert werden, dabei glückte es, ebenso wie in Fall I, auch hier bei Anwendung von Serienschnitten, in dem intrasellaren Teil des Tumors Stellen zu finden, die unzweifelhaft dem Hypophysisgewebe anzugehören schienen: kleine

Bänder eines tubulösen Gewebes mit Colloidmassen in ihrem Innern. Auch Übergänge zwischen diesen Resten und der Neubildung zu finden, gelang mir mit unzweideutiger Klarheit, ungeachtet der großen Brüchigkeit, die der Tumor durch das lange Liegen in Müllerscher Flüssigkeit angenommen hatte. An den Stellen, die ich für Reste des drüsigen Hypophysisteiles halte, sieht man Bildungen von schlauchförmigem Charakter, rund oder elliptisch, die einen dicht neben den andern in der Weise liegend, daß das zarte Septum, das den einen Herd begrenzt, gleichzeitig auch dem daneben liegenden als Septum dient. Zwischen den Schläuchen liegen auch feinwandige, stark gefüllte Blutgefäße. Auf einer Basalmembran lag ein ziemlich niedriges, kubisches Epithel in einfacher Lage, eine mit Toluidinblau tiefblau gefärbte Colloidmasse umschließend oder mit einem feinkörnigen Detritus im Innern, der wahrscheinlich aus Zerfall epithelialer Elemente entstanden war. Epitheliale Elemente fanden sich in den Hohlräumen sehr selten; wo sie vorhanden waren, waren sie rundlich, unscharf begrenzt, fast stets ohne Kern und kleiner als die der Basalmembran aufsitzenden. Letztere hatten dagegen immer einen kleinen, runden, intensiv gefärbten Kern, der dicht an der Basis der betreffenden Zelle saß. Diese Zellen waren bald deutlich voneinander getrennt, bald bildeten sie, miteinander verschmolzen, vielkernige Protoplasmasäume. Erwähnenswert ist das homogene Aussehen, das alle diese Zellen darboten, sie färbten sich blaßrosa nach der Bendaschen Methode sowohl, wie mit Eosin, ohne auch nur die geringste Granulation erkennen zu lassen. Nach allem muß man diese Elemente für chromophob halten, sie gehören wohl zu der Pereméskoschen Marksubstanz.

Von diesen Stellen mit schlauchförmiger Anordnung fanden wir allmähliche Übergänge zu mäßig weiten alveolären Räumen. Hier war nur spärliches Bindegewebe dazwischen vorhanden, in ihm lagen Blutkapillaren von weiterem Kaliber, als die zwischen den obenerwähnten schlauchförmigen Bildungen. Die in den Alveolen enthaltenen Zellen waren gemäß ihrer Weite zahlreicher, als in den Zellschläuchen, waren aber nicht so regelmäßig wie dort angeordnet, bildeten also keine einfache, auf der Alveolarwand sitzende Zelllage, sondern waren regellos im Lumen verteilt, ähnlich wie im vorderen und mittleren Abschnitt des glandulären Teiles einer normalen Hypophysis.

Das größte Interesse verdient das Verhältnis zwischen der Form der in diesen Alveolen enthaltenen Zellen und ihrer Reaktion auf die verschiedenen Färbungen. Die Zellen waren von ungefähr gleicher Größe wie die Epithelien im glandulären Hypophysisabschnitt und ebenso wie diese an Größe und Form wechselnd. Einige von ihnen waren rundlich, andere polygonal mit abgestumpften Ecken, noch andere dreieckig oder birnförmig, und ihr größter Durchmesser betrug einerseits 8—10, andererseits 16 μ, die runde Form herrschte indessen bei weitem vor. Der Kern war einfach oder doppelt, rund und oft undeutlich infolge der starken Färbung, welche das Protoplasma annahm; letzteres war hier so reich an

Granulationen, daß der ganze Zellleib wie ein dichter Körnchenhaufen aussah. In anderen Zellen dagegen waren die Granula nicht so reichlich, sie lagen dann entweder am Rande des Protoplasmas oder waren auf eine Stelle zusammengehäuft. Immer waren die Granula jedoch scharf voneinander getrennt und nicht wie bei den Zellen der erst beschrieben Art, miteinander zu Klumpen verschmolzen. In anderen Zellen endlich, und zwar in einer verhältnismäßig kleinen Zahl, nahm das Protoplasma nach der Bendaschen Methode eine tiefrote Farbe an, ohne daß man das kleinste Granulum entdecken konnte, gewöhnlich waren diese Zellen kleiner als die anderen, hatten unscharfe Ränder und unregelmäßige Form. Man würde sie besser „Zellreste“ als Zellen nennen, auch schon deswegen, weil der Kern nur in einigen wenigen noch erkennbar war. Auch in den drüsenähnlichen großen Räumen fanden wir an der Wand oder im Lumen kleine, vereinzelte, rundliche, homogene Klumpen, die sich mit Schwefel-Alizarin tiefrosa färbten und scharf konturiert waren: an der kolloiden Natur dieser Substanz konnten keine Zweifel bestehen, da sie dieselben Farbenreaktionen gab und ebenso aussah, wie die oben beschriebene, in den Zellschläuchen liegende. Von diesen an den glandulären Hypophysisabschnitt erinnernden Bildern ausgehend kommt man stufenweise auf gewisse Stellen, an denen nur noch eine adenomatöse Anordnung zu sehen war, große, zellreiche Alveolen, aber ohne die charakteristischen Zellgranula, so daß hier die sog. Chromophoben vorherrschten. Einer solchen inneren Veränderung der Zellen entsprach auch die Art, sich aneinander zu legen, und die Größe, es bestanden hier richtige kompakte Zellstränge, die auf feinen, blutgefäßarmen Bindegewebssepten saßen, und zwischen den Zellhaufen konnte man Elemente erkennen, die viel umfangreicher waren, als die in der vorigen Zone beschriebenen, von polygonaler Form oder rund, mit drei bis vier Kernen. Manche von diesen großen Zellen enthielten auch spärliche Granula in ihrem Protoplasma. Colloidklumpen zwischen diesen Zellen fehlten vollkommen. Gleichzeitig sieht man, wie die Septen des Stromas feiner werden, sogar verschwinden und so die Alveolen zu weiteren Hohlräumen zusammenfließen: innerhalb spärlicher und mehr feiner Bindegewebstrabekel liegen hier Haufen von Zellen, von denen nur sehr wenige noch durch ihre Form und Protoplasmakörnung an die chromophilen Zellen der Hypophysis erinnern. Blutgefäße waren im Zentrum des Tumors spärlich vorhanden.

Interessante Resultate brachten die Disseminationen der Neubildung auf der Rückenmarksoberfläche und den Cauda equina-Strängen: alle zeigten Übereinstimmung in ihrem Bau. Entsprechend der Verteilung besagter Knoten, wie man sie mit schwacher Vergrößerung auf Rückenmarksquerschnitten verschiedener Höhen sieht, bemerkt man, daß, je weiter man vom Halsteil zur Lendenanschwellung hinabkommt, desto ausgedehnter die Geschwulstinfiltration wurde. In den oberen Abschnitten beschränkte sie sich auf einen kurzen Teil der Peripherie und trat unter der Form wenig hervortretender halbkugeliger oder maulbeerförmiger Excrescenzen

auf, die bei schwacher Vergrößerung kaum erkennbar waren, nach außen von einer zarten, fibrillären Membran begrenzt. Nach unten hin wurden die Knoten dagegen immer zahlreicher, größer, ihre Ursprünge verschmolzen miteinander zu einer Art perimedullärer, discontinuierlicher Umhüllung mit ausgebuchtetem Rande, auch dem bloßen Auge wohl erkennbar. Die Grenze zwischen Mark und Tumor war auf all den zahlreichen Schnitten, die ich untersuchte, immer scharf, und niemals schienen mir Neubildungen von der Peripherie aus zwischen die Faserstränge einzudringen und sie zu zerstören. Nur an den großen Sulci mediani ant. und post. drangen sie durch den Rand ins Innere, ohne jedoch in der Tiefe dieser Sulci weiter um sich zu greifen. Zerstörungen nervöser Fasern auf Kosten dieser Neubildungen fand ich jedoch an der Cauda equina. Hier hatten sich die Tumorzellen nach Zerstörung des Perineuriums bis ins Zentrum des Nerven freie Bahn gemacht, indem sie eine Faser nach der andern durchsetzten. Infolgedessen waren hier einige Nervenäste zerstört, viele ihrer Fasern waren verändert und von Tumorzellen zusammengedrückt, noch andere auf einfache Achsencylinder reduziert, indem sie ihre Mark- und Schwannsche Scheide verloren hatten. In solchen Nervenästen war ein guter Teil vollständig von Geschwulstzellen eingenommen, zwischen denen man Fragmente von Achsencylindern und Myelintröpfchen bemerkte. Betreffs der Anordnung, Form und Natur der metastatischen Tumorzellen ist zu bemerken, daß drüsenähnliche Bildungen, wie sie im intracraniellen Tumor vorkamen, hier vollständig fehlten. Das Bindegewebsgerüst andererseits war spärlich, nur an einzelnen Stellen lagen feine Bündel oder einzelne Fasern, miteinander weite Räume umschließend, in denen dichtgedrängt die Tumorzellen lagen. Diese zeigten die verschiedensten Formen: rundlich, oval oder unregelmäßig polygonal. In einzelnen war der Kern einfach, relativ groß, rund, und nahm fast den ganzen Zellleib ein, in anderen dagegen überwog das Protoplasma an Ausdehnung den Kern und bildete einen breiten Hof um denselben: diese zweite Art von Zellen war auch größer. Daneben bestanden auch noch Riesenzellen mit 3, 4 Kernen, ähnlich den im Primärtumor gefundenen. Das Protoplasma aller dieser differenten Zellen war ziemlich blaß und nahm nach der Bendaschen Methode eine mehr oder weniger tiefrosa Farbe an, der Kern dagegen war äußerst reich an Granula und Chromatinfäden, die sich besonders im Zentrum in einer gewissen regelmäßigen Lage vorfanden. Im Gegensatz zu diesen Zellen fanden sich vereinzelt auch solche, die ein stark lichtbrechendes, granuliertes Protoplasma hatten, mit Toluidinblau färbte es sich dunkelblau, so daß der Kern wie ein helles Körperchen von dem dunklen Grunde sich abhob.

Die Blutgefäße waren auch in den Metastasen ziemlich zahlreich, viele derselben gehörten zweifellos dem Gefäßnetz der Pia mater zu, vermittelst dessen der Transport der Geschwulstzellen zustande gekommen war. Im Lumen solcher, der Länge nach getroffener Kapillaren konnte ich zwischen den roten Blutkörperchen Elemente nachweisen, welche nach Form, Größe, Färbbarkeit den Geschwulstzellen ähnlich waren: Meta-

stasis auf dem Blutgefäßwege. Keine Beziehung hatten diese Zellen zum Gefäßendothel, das man vielleicht für ihre Entstehung hätte heranziehen können, schon im Aussehen unterschieden sie sich von den Endothelien. Die wenigen Zellen, die ich sehen konnte, waren groß, etwa dreimal so groß als ein rotes Blutkörperchen, hatten ein ziemlich reichliches Protoplasma und wurden mit Toluidinblau intensiv dunkelblau gefärbt; ihr Kern, rund und in der Einzahl, hob sich als glänzender Körper vom Protoplasma ab.

Weder im Primärtumor, noch in den Metastasen bestanden Degenerationsprodukte oder Vakuolen, man sah jedoch, wie schon erwähnt wurde, kleine Zellen ohne Kern und Zelltrümmer, ohne Fett, d. h. es bestand unter den Zellen der Neubildung das Bestreben, nekrobiotisch zu werden, oder sie waren schon abgestorben. Colloidklumpen sah ich in den Metastasen nicht, trotz langer daraufhin gerichteter Untersuchungen. Es fehlten auch sowohl im Primärtumor als in den Metastasen Kernteilungsfiguren, ich glaube dies, zum Teil wenigstens, auf die für die Untersuchung wenig geeignete Fixationsmethode in Müllerscher Flüssigkeit zurückführen zu dürfen.

Rückenmark.

Bei der Untersuchung von Querschnitten, nach den verschiedenen bekannten Methoden gefärbt, fand man besonders an den höheren Segmenten die Zahl der die Stränge zusammensetzenden Fasern vermehrt, sie lagen dichter als normal und zeigten die mannigfachsten Größenverhältnisse. Einige hatten höchstens 2—3 μ Durchmesser, daneben befanden sich solche, deren Dicke schon ohne weiteres in die Augen sprang, die bis zu 36 und 37 μ maßen. Nach der von Flechsig eingeführten Klassifikation in dicke, mittlere und dünne Fasern muß man ohne weitere Untersuchung annehmen, daß hier die Fasern der ersten Kategorie reichlicher vorhanden sind, als im Rückenmark eines gleichalterigen normalen Individuums. Auch in den tiefen Abschnitten des Seitenstranges, wo normalerweise die feinen Fasern sehr zahlreich und die dicken spärlich sind, waren die letzteren, besonders auf der rechten Seite, reichlich vorhanden. Dieselbe Erscheinung zeigte sich in dem Teil des Gollschen Stranges, der dem Sulcus posterior anliegt; hier gab es neben den dicken Fasern auch zahlreiche Corpora amylacea.

Instruktiver gestaltete sich die Untersuchung an Schnitten, die der Längsachse parallel geführt wurden, man erkannte da auf jedem Schnitt neben den Fasern, die wie die normalen von einer einfach welligen Markscheide umgeben waren, solche, die eine von rundlichen und spindelförmigen, verschieden großen Anschwellungen besetzte Scheide in ihrem Verlaufe aufwiesen. Nach der Marchischen Methode zeigten sich die einzelnen Varicositäten leer, so daß nur ihr Kontur schwarz gefärbt war. Diese Art und Weise im Verhalten der Markscheiden erklärte es, wieso trotz der schweren Modifikationen dieser Scheiden die Myelinmassen und -tröpfchen spärlich waren. Es zeigte sich so auch, wie die Fasern mit

großem Durchmesser, die so zahlreich in den Querschnitten gefunden wurden, wenn nicht alle, so doch die meisten den optischen Durchschnitten der obengenannten Markanschwellungen entsprachen. Mit derselben Marchischen Methode konnte man sehen, wie das Lipochrom in einigen Ganglienzellen, die in der grauen Substanz verstreut lagen, leicht vermehrt war, es nahm dann in Form grobkörniger Massen einen großen Teil des Zellleibes ein.

Das Stützgewebe zeigte eine gewisse Hyperplasie der Neuroglia, in der Peripherie jedoch nur an den Stellen, an welchen unter der Pia die Metastasen saßen. Die Blutgefäße waren überall stark gefüllt, in ihrer Nachbarschaft fanden sich keine Spuren von zelliger Infiltration oder von Blutungen.

Ein besonderes Interesse bot auch das Verhalten des Zentralkanals dar. Er war in seinem ganzen Verlauf vollständig mit Zellen ausgefüllt, die im Bau den normalen Ependymzellen ähnlich waren, von cylindrisch-konischer Form oder unregelmäßig gestaltet infolge des gegenseitigen Druckes und wegen des dichten Aneinanderliegens im Lumen des Kanals. Nach der Bendaschen Methode wurde das Protoplasma gleichmäßig blau gefärbt, der Kern war rund, arm an Chromatin und fast immer excentrisch. Zwischen den Zellen lagen Gliafasern, entweder in ihrer Längsachse getroffen oder im Querschnitt als rote Pünktchen erscheinend. Einige dieser Zellen, welche ich für nervöse Elemente halte und für Abkömmlinge vom Epithel des Kanals, durchdrangen in geringer Anzahl die sog. Substantia gelatinosa centralis am Rande des Kanals und die graue Commissur.

Mit Bezug auf den histologischen Befund des Rückenmarks könnte wohl ein Zweifel entstehen, ob nicht vielleicht einige der beschriebenen Veränderungen der Nervenfasern nur die Folge der am Kadaver erfolgten, oder durch die Behandlungsweise hervorgerufenen Umgestaltungen seien. Der Vergleich zwischen den Präparaten dieses Markes eines Akromegalischen und anderen von gleichaltrigen, nicht neuropathischen Individuen, deren Rückenmark ich in gleicher Weise, wie das des Akromegalischen behandelte, die also dem Leichnam im Frühling ungefähr 40 Stunden nach dem Tode entnommen, mehrere Monate in Müllerscher Flüssigkeit gehalten und dann nach Bendas Methode gefärbt wurden (Sulphoalizarinsäurenatron—Toluidinblau) bringt mich dahin, anzunehmen, daß es sich in diesem Falle um wirkliche pathologische Veränderungen handelt. Diese Überzeugung bestärkt sich in mir noch durch andere Erwägungen.

Im Rückenmark des Akromegalischen fand sich eine so

bedeutende makroskopische Anomalie (Makromyelie), daß sie gewiß nicht für postmortal gehalten werden darf; außerdem fehlte eine Übereinstimmung zwischen den, auch in den zentralsten Teilen der Stränge vorhandenen Läsionen der Nervenfasern und denjenigen der Nervenzellen, welche gewöhnlich bei am Kadaver erfolgten oder durch die technische Behandlung hervorgerufenen Umgestaltungen nicht mangelt (Schultz[1]) Sfameni[2]).

Dazu muß noch bemerkt werden, daß das Rückenmark des Akromegalischen ungefähr 40 Stunden post mortem dem Kadaver entnommen wurde und zu einer Jahreszeit (März), wo wegen der niederen Temperatur die Verwesungssymptome nur spät zum Vorschein kommen und langsam verlaufen.

Das anatomische Studium dieses zweiten Falles ist also von hoher Wichtigkeit nicht nur wegen den vorerwähnten Veränderungen des Rückenmarks, sondern auch wegen des besonderen histologischen Befundes des Hypophysistumors und wegen des Interesses, den dieser Befund, in bezug auf die Pathogenese der Akromegalie beanspruchen darf. An der Genauigkeit der klinischen Diagnose auf Akromegalie konnte kein Zweifel entstehen. Das Erscheinen von Knochenveränderungen im Alter von ungefähr 26 Jahren und ihr langsames und symmetrisches Zunehmen, die Kyphose des oberen Brustwirbels, der vorspringende Unterkiefer, die Vergrößerung und Verdickung der Lippen, der Zunge, der Nase, der Hände und der Füße, das Riesenwachstum der Eingeweide (Leber, Herz), im Gegensatz zur niederen Statur des Individuums, der Hermaphroditismus und der Kopfschmerz gaben zusammen ein sehr klares, nosologisches Bild, dessen Identifizierung mit der Krankheit von Marie mir außer jeder Diskussion zu stehen scheint.

Hingegen komme ich gern auf die histologischen Einzelheiten des Hypophysistumors zurück, der, wie schon im ersten Falle, mit gutem Recht ein näheres Eingehen verlangt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt auch hier von neuem, wie die Behauptung eines gänzlichen Fehlens von Hypophysisresten in einem gegebenen Tumor der Sella turcica in allen jenen

[1]) Schultz, Neurologisches Centralblatt 1889. 23, 24.

[2]) Sfameni, Lo Sperimentale. 1897. Fasc, I°.

Fällen — und das sind die meisten — anfechtbar ist, in denen keine systematische, serienweise Untersuchung der verschiedenen Teile des Tumors stattgefunden hat. Wenn es sich um Tumoren beträchtlicher Größe mit Tendenz zur Ausbreitung und Zerstörung der Umgebung handelt, können die noch kaum erkennbaren Spuren der Hypophysis so gering sein, daß sie leicht der Beobachtung entgehen, In meinem Falle fand ich sie zur Not auf einigen 70 Schnitten, welche dem der Knochenwand des Türkensattels nächstliegenden Teil des Tumors angehörten.

So viel ich auch weiter forschte, konnte ich keine den Hypophysisschläuchen entsprechenden Bilder mehr finden, vielleicht auch wegen der leichten Vermorschung der Präparate infolge der langen Aufbewahrung in den Chromsalzen. Trotzdem genügten jene wenigen Präparate, um die Beziehungen zwischen dem Neoplasma und dem Drüsengewebe der Hypophysis klarzustellen und die nach jeder Hinsicht bedeutenden Unterschiede zwischen dem ersten und dem zweiten Falle zu zeigen. Während im Falle Schiavon die Abgrenzung zwischen Tumor und Vorderlappen deutlich war, und eine bindegewebige Schicht die zwei verschieden gearteten Gewebe voneinander trennte, war dafür im Fall Piziol das direkte Übergehen der Hypophysisreste in den Tumor sichtbar. Im ersten Falle zeigte das Drüsengewebe eine durch Zusammenpressung verursachte schwere Atrophie: kleine Alveolen, dünne Zellstränge mit großenteils verschmolzenen Elementen in Form der sogenannten „Kernhaufen“ (Rogowitsch), Fehlen der Chromophilzellen und Spärlichkeit der Colloidklumpen, zahlreiche, aber wie die Alveolen durch die Nähe des Tumors zusammengedrückte Blutgefäße. Im zweiten Fall dagegen fielen die Reste des Vorderlappens wegen des gut bewahrten schlauchartigen Aussehens sogleich in die Augen; es war dasselbe, welches die gesunde Hypophysis zwischen Hinter- und Vorderlappen aufweist. Die nur mit einer Schicht kubischen Epithels ausgekleideten Schläuche enthielten im Innern große Colloidklumpen. Die weiten, ganz nahe an den vorgenannten Schläuchen liegenden alveolären Räume, welche von dünnen und an Blutkapillaren reichen Bindegewebswänden begrenzt

waren, und die im Innern zahlreiche, teils viele, teils spärliche Protoplasmakörnchen besitzende Zellen aufwiesen, halte ich für Teile des Hypophysisdrüsengewebes.

Immerhin darf man wegen der Ausdehnung dieser alveolären Räume, wegen der in ihrem Innern enthaltenen zahlreichen und hauptsächlich chromophilen Epithelzellen, diese Gewebsteile nicht für Reste des normalen Vorderlappens halten. Wir haben hier, nach meiner Ansicht, mit einem Gewebe zu tun, das alle Anzeichen der funktionellen Hypertrophie und Hyperplasie besitzt, welche im ersten Falle nicht gefunden werden. Dieses Gewebe kann tatsächlich als Übergangszone zwischen dem normalen Organ und dem Tumor gelten. Im Gegensatz hierzu finden wir im Tumor selbst, in der Nähe dieser Übergangszone, noch größere, von sehr dünnem Bindegewebe begrenzte und mit meist chromophilen Zellen vollgestopfte Alveolen und weiterhin Teile, wo das Bindegewebsnetz nur ein unterbrochenes, von spärlichen ungeordneten Fasern angedeutetes Aussehen hat. Bei oberflächlicher Untersuchung dieser Stellen und besonders der längs des Rückenmarkes verteilten und dem Mutterboden ganz unähnlichen metastatischen Knoten, könnte der Beobachter leicht in einen Irrtum verfallen und die Neubildung als Sarkom beurteilen. Nur durch Verfolgen des allmählichen Übergangs im primären Neubildungsherde, von den, Reste des normalen Hypophysisgewebes darstellenden Schläuchen, zu den geräumigen Alveolen, welche mit Zellen reich besetzt sind, die die morphologischen Eigenschaften der Hypophysiszellen zeigen, und von diesen Alveolen zu dem schon den Charakter der atypischen Neubildung tragenden Gewebe, gelangt man zur richtigen Ansicht über die Natur und Entstehung des Tumors.

In unserem Falle haben wir es mit einer adenomatösen Struma der Hypophysis mit vorgerückter krebsartiger Entartung zu tun. Ein guter Anhaltspunkt für die histologische Diagnose ist das Vorkommen von Chromophilzellen in den adeno-carcinomatösen Teilen des Tumors. Die Anwesenheit dieser Chromophilzellen ist ein klarer Beweis dafür, daß die aus Drüsen stammenden epithelialen Tumoren, wenn sie

auch eine ausgesprochene idiopathische Wachstumsfähigkeit haben, doch Elemente aufweisen, die mehr oder weniger sich denen des Mutterbodens nähern. Vielleicht geschieht es aus diesem Grunde und weil man in neuerer Zeit die histologische Untersuchung mit größerer Umsicht ausgeführt hat, daß die als Hypophysissarkom bei Akromegalischen diagnostizierten Fälle sehr selten geworden sind. Wenn es erlaubt wäre, aus den Berichten über die neuesten Befunde[1]) ohne weiteres einen Schluß zu ziehen, müßte er mit den Ansichten von Tamburini und Benda übereinstimmen, d. h. ergeben, daß die Hypophysistumoren bei Akromegalischen durch Adenome des Organs, oder durch einfache Hyperplasie hervorgerufen sind.

Was die sog. funktionierenden Adenome der Hypophysis anlangt, so vermute ich, daß einige der wegen der beinahe ausschließlichen Anwesenheit von Chromophilzellen in ihnen so klassifizierten Tumoren in Wirklichkeit wahrhaftige Hyperplasien des Organs sind, gleichwie auf anderem Felde gewisse Vergrößerungen z. B. der Prostata als Adenome diagnostiziert wurden, während sie für Hyperplasien angesehen werden müssen (Borst). In der Tat finde ich in den betreffenden histologischen Beschreibungen dieser sogenannten Adenome der Hypophysis vieles, was mich überzeugt, daß sie große Ähnlichkeit mit jenen Tumorteilen meines zweiten Falles besitzen, die ich für ein strumöses Gewebe ansehe. Man könnte mir einwenden, daß der Unterschied zwischen Hyperplasie und Adenom oft schwer erkennbar ist, und daß jenes Gewebe, welches ich in meinem Tumor für hyperplastisch halte, hingegen adenomatös ist, während der von mir als adenematös beschriebene Teil schon ein krebsartiges Gewebe darstellt. Demgegenüber bemerke ich, daß zu viele morphologische Anzeichen vorliegen, die mich veranlassen, die großen, mit Chromophilzellen und Colloid versehenen Alveolen für hyperplastische

[1]) Brooks (New-York Med. Journal, Bd. 65, 13, 1897); Hunter (British Med. Journal, 1898 S, 760); Pfannenstiel och Josefson (Hygiea Bd. 65 S. 595, 1899); Meyers (Psych. en Neurol. Bladen. 1900); Caselli (l. c.) Ferrand (Soc. de Neurologie de Paris, 7. März 1901); Modena (Annuario del Manicomio Provinciale di Ancona 1903).

Gebilde zu halten. Abgesehen von dem geringen Größenunterschied zwischen diesen Räumen und den normalen Alveolen der Hypophysis, welche mit der Auffassung, daß eine einfache Hyperplasie vorliegt, nicht unvereinbar ist, kann ich hier keine jener atypischen Bilder erkennen, welche das adenomatöse Gewebe auszeichnen. Das von Prof. Carbone beschriebene und von mir untersuchte Adenom zeigte außer dem auffallenden Fehlen der Chromophilzellen bedeutende Unterschiede gegen jene Bilder, welche ich für eine einfache hyperplastische Zone ansehe, während größere histologische Verwandtschaft mit jenen Teilen des Tumors Piziol vorhanden war, welche auch ich für adenomatöses Gewebe halte. Sowohl in diesen Teilen, wie auch in dem von Carbone beschriebenen Tumor fehlte das Colloid.

Um das Vorkommen von wenigen Chromophilzellen im adeno-karcinomatösen Gewebe (Fall Piziol) zu erklären, glaube ich annehmen zu müssen, daß die Bildung der Krebszellen nicht durch rasche Umwandlung der Hypophysiszellen vor sich geht, sondern, wie natürlich, durch eine schrittweise Metamorphose derselben durch mehrere Zellengenerationen hindurch geschieht: eine der Wirkungen dieser Umwandlung mag in dem Verlust der protoplasmatischen Körnung zu Tage treten. Dadurch wird es erklärlich, wie so zwischen den ganz atypischen Krebszellen wenige Elemente Stand halten können, welche nebst ihrer Form auch feinere Charakteranalogie mit den normalen Zellen des Mutterbodens besitzen. In den metastatischen Knoten längs des Rückenmarks, welche von atypischen Elementen gebildet werden, waren die Chromophilzellen aus diesem Grunde noch seltener als im adeno-karzinomatösen primären Krankheitsherde, und es fehlte in ihnen außerdem jede Spur von Colloidsubstanz. In zahlreichen Serienschnitten konnte ich diese dort nie finden.

Da ich der Ansicht bin, das Colloid sei das Sekret der Hypophysis und das letzte Umwandlungsprodukt der sogenannten „Sekretgranula“ — denn der Umstand, daß man es in der Hypophysis alter Leute vermehrt findet, kann auch nur eine Störung oder ein Hindernis in der Elimination dieses Stoffes durch physiologische Beeinträchtigung der bisher un-

au h

bekannten Ausführungswege bedeuten — kann ich auch an dem tatsächlichen funktionellen Zustand dieser da und dort in den adeno-karcinomatösen Herden verstreuten Chromophilzellen zweifeln. Es scheint mir erlaubt, anzunehmen, daß diese Zellen, obgleich sie die morphologischen Merkmale funktionierender Elemente besitzen, trotzdem die Fähigkeit verloren haben, ihre Sekretgranula in das endliche Sekretionsprodukt nämlich Colloid, umzuwandeln. Die adenomatöse Zelle (da als solche die zwischen Krebszellen befindliche Chromophilzelle angesehen werden muß) mag wohl dahin kommen, sich mit Granula zu füllen, aber diese besitzen schwerlich die chemisch-physiologische Beschaffenheit der normalen Granula; in diesen Zellen ginge also die funktionelle Störung der morphologischen Atypie voraus. Auf diese Weise erklärt sich der Umstand, daß im Adenokarzinom spärliche Chromophilzellen ohne Colloidsubstanz existieren. Benda konnte hierhin eine Bestätigung seiner Ansicht über die Bedeutung des Colloid finden, welches er, wie ich schon sagte, für ein Degenerationspropukt hält, aber ich denke, daß gegen ihn unter anderem das Vorkommen von Colloidklumpen in der Hypophysis von von mir untersuchten Menschenfötus spricht, wobei man kaum an einen sich abspielenden Degenerationsvorgang glauben darf.

Was die Natur des Hypophysistumors betrifft, halte ich dafür, daß der Fall Piziol Tamburinis Meinung bestätigt. In meinem Falle handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach, ab initio, um eine an Chromophilzellen reiche hyperplastische Struma der Hypophysis, welche beim späteren Fortschreiten der Krankheit adeno-karcinomatösen Charakter angenommen hat. Über die bösartige Natur der Geschwulst kann, nach der Konstatierung der zahlreichen metastatischen Knoten längs des Rückenmarks und seiner Verzweigungen in der Cauda equina, kein Zweifel walten.

Es ist nicht das erste Mal, daß man bei Akromegalischen die Diagnose auf bösartigen Hypophysistumor stellt, aber diese Ansicht gründet sich nur auf den makroskopischen und histologischen Befund des primären Tumors und nie, so weit ich weiß, auf das Vorhandensein vom Krankheitsherd entfernter

metastatischer Knoten. Diese Feststellung finde ich auch niemals bei Hypophysistumoren ohne Akromegalie erwähnt, so z. B. in dem alten Falle von Brodowski[1]), der nicht auf einen Akromegalischen Bezug zu haben scheint, und in dem neueren von Pechkranz[2]), wo sich eine Hypertrophie der weichen Teile der Glieder und des Gesichtes fand (Pachyacria mollis von Arnold), und wo nicht wirkliche Metastase existierte, sondern nur eine nach außen fortschreitende Ausbreitung des Hypophysistumors längs der Gehirnnerven (Oculomotorius und Opticus).

Wenn nun auch in unserem Falle die histologische Diagnose gut begründet ist, bleibt doch die Pathogenese des Tumors und seine Wichtigkeit mit Hinsicht auf das akromegalische Krankheitsbild in Dunkel gehüllt. Wenn man behauptet, daß ein Adenokarcinom sich auf einer hyperplastischen Neubildung der Hypophysis entwickelt habe, so ist dies für den Hirnanhang gleichbedeutend mit der schon für die Schilddrüse erwiesenen Bestätigung der Tatsache, nach welcher man viele Adenokarcinome sich auf schon strumöser Schilddrüse entwickeln sah (Ewald). Immerhin bleibt die Ätiologie des Tumors unaufgeklärt.

Ist der Hypophysistumor die Ursache oder nicht vielmehr die Folge der Akromegalie? Handelt es sich um eine, in erster Zeit idiopathische Hyperfunktion der Hypophysis, welche den Stoffwechsel beeinflußt und an einigen Stellen des Skeletts einen abnormen Reiz auf die knochenbildende Tätigkeit des Periosts und vielfache andere Ernährungsstörungen hervorruft, oder ist es hingegen eine primäre Störung im Stoffwechsel, welche den Hypophysistumor und die Hyperplasie des Knochengerüstes später zur Folge hat?

Schon zu Anfang meiner Schrift habe ich die Gründe angeführt, welche mich mehr zur zweiten Hypothese hinneigen lassen; sie hat entschieden das Übergewicht, wenn es sich um die Erklärung der anatomischen Befunde in der Hypophysis bei Akromegalischen handelt, sei es, daß sie als einfache Hyper-

[1]) Brodowski, Protokolle der Sitzung der Warschauer Ärztegesellschaft, 1878.

[2]) Pechkranz, Neurologisches Centralblatt. 1899. S. 203.

plasie, als nekrobiotische Erweichungen oder als Adenokarcinome erscheinen. Ich nehme also an, daß in der Hypophysis besondere Bedingungen eintreten, welche das Organ mehr oder weniger für den Einfluß jenes Reizes empfindlich machen, der durch die starke Stoffwechselstörung entsteht. Auf diesen Reiz antwortet die Hypophysis nicht immer auf analoge Weise; manchmal degeneriert sie, manchmal reagiert sie gar nicht darauf (Israel), und in anderen Fällen kommt es zu einer funktionellen Hyperplasie. Zu dieser letzteren Gattung mögen, wie ich bereits sagte, einige für funktionierende Adenome der Hypophysis gehaltene Fälle gehören. Es bleiben jedoch andere Fälle von Neoplasie der Hypophysis bei Akromegalischen übrig, für welche die Bezeichnung als Adenom gerechtfertigt scheint, und einige wenige, wie der Fall Köhler von Benda und der meine, welche als Adenokarcinome anzusehen sind. Für diese letzteren scheint die Annahme einer vielleicht angeborenen Disposition des Organs am angemessensten; der Reiz wird auf ein zur Bildung des Tumors schon hinneigendes Gewebe ausgeübt, so daß dieser Reiz nicht die wahre, sondern die gelegentliche Ursache des Tumors ist. Der Hypophysistumor dieser Fälle ist in dieselbe Kategorie mit anderen zufällig bei der Autopsie von Akromegalischen gefundenen Neoplasien einzureihen; so zeigten sich im Falle von Caselli (a. a. O.) außer dem Adenom der Hypophysis zwei Iliacusmyxome und ein Osteosarkom der oberen Kinnlade; im Falle von Duchesneau[1]) eine neoplastische Entartung (Adenokarcinom?) der Schilddrüse; unter den von Virchow[2]) studierten fünf Skeletten von Akromegalischen fand sich bei einem ein großes Enchondrom in der unteren Epiphyse des Schenkelknochens, und schließlich im Falle von Pfannenstiel (a. a. O.) existierte ein Gliom im rechten Mamillarkörper.

Der Einwand Pansinis[3]) gegen diese Theorie der primären Autointoxikation bei der Akromegalie ist, wie Vassale zeigt, von geringem Wert. Pansini hält die Ansicht für

[1]) Duchesneau, Contribution á l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie etc. Thèse de Lyon, 1891.

[2]) Virchow, Berliner klin. Wochenschr. 1895, No. 50.

[3]) Pansini, Giornale internazionale delle Scienze Mediche, 1897.

sonderbar, daß giftige Substanzen zur Hyperplasie des Skeletts, zu Phänomenen von Hyperernährung und Hyperfunktion des Periosts führen können. Er hat augenscheinlich nicht an die enormen Knochenvergrößerungen gedacht, welche bei Arbeitern, die mit Phosphor und mit Arsenik zu tun haben, vorkommen, und zwar gerade infolge von allgemeinen Vergiftungserscheinungen.

Mir scheint, daß diese Hypothese einer primären Intoxikation nicht nur alle ohne Hypophysistumor beobachteten Akromegaliefälle (welche Marie als solche nicht anerkennen will) und die wenigen Fälle von teilweiser Akromegalie erklärt, sondern auch die lange Reihe von Beobachtungen, bei denen die durch den Hypophysistumor hervorgerufenen Symptome, trotz des empfindlichen Sitzes des Organes, viel später zum Vorschein kamen, als die akromegalischen Knochenveränderungen.

Schlußfolgerungen.

Im Vorstehenden habe ich, vom anatomisch-pathologischen Gesichtspunkte aus, zwei Fälle von Tumoren der Hypophysis beschrieben.

Im ersten Falle, bei dem sich keine akromegalischen Veränderungen zeigten, trat der weiche, schwammige, nußgroße Tumor aus der Sella turcica hervor und war, nach Zerstörung der Tubera cinerea und der Corpora mammillaria, in die Höhlung des dritten Ventikels eingedrungen und hatte seine Seitenwände angegriffen. Der histologisch als polymorphes teleangiektatisches Sarkom klassifizierte Tumor, schien nicht vom vorderen Abschnitt des Hirnanhangs auszugehen, welcher gegen den Boden der Sella gequetscht und in einen schmalen Streifen Drüsengewebe verwandelt war. In demselben fanden sich keine Chromophilzellen und nur sehr wenig Colloid.

Im zweiten Falle, der die von Marie beschriebenen typischen Veränderungen des Skelettes und einige andere Anomalien der Eingeweide (Makromyelie, Kardio- und Hepatomegalie) zeigte, hatte der Tumor der Hypophysis noch größere Verhältnisse angenommen, er hatte die Lamina quadrilatera des Keilbeins zerstört, eine oberflächliche Usur des Bodens der Sella

turcica hervorgebracht und zahlreiche kleine metastatische Knoten längs des Rückenmarks erzeugt.

Die histologische Untersuchung ergab eine hyperplastische Struma mit vorgerückter adeno-karcinomatöser Entartung; in den kleinen strumösen Teilen fanden sich sowohl Colloidklumpen. als auch Chromophilzellen, welche ebenfalls mitten in den adenokarcinomatösen Teilen des Tumors sich zeigten.

Der erste dieser zwei Fälle beweist, daß eine auch bedeutende Verminderung der Funktion der Hypophysis keine akromegalischen Veränderungen verursacht.

Der andere, welcher, trotz der ausgedehnten und wahrscheinlich schon älteren bösartigen Degeneration der Geschwulst, auch in der letzten Zeit eine fortschreitende Vergrößerung der Extremitäten zeigte, spricht vielmehr zugunsten der Hypothese, daß die Akromegalie durch eine primäre Stoffwechselstörung entsteht, welche die Knochen des Schädels und der Glieder und manchmal mit Vorliebe die Hypophysis zu einer lebhaften hyperplastischen Neubildung reizt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. 1. Fall Schiavon (siehe Textfigg. 1 und 2): a) Überreste des Vorderlappens der Hypophysis; b) Colloidsubstanzklümpchen; c) Teil des über den Hypophysisresten liegenden Tumors. Mittelstarke Vergrößerung.

Fig. 2. Fall Piziol (siehe Textfigg. 3 und 4) wie alle die folgenden Figuren: Überreste der Marksubstanz von Peremesko; a) Schläuche mit Colloidklumpen im Innern. Starke Vergrößerung.

Fig. 3. Strumöser Teil des Tumors: a) bindegewebiges Stroma, die Alveolen begrenzend; b) gefüllte Blutgefäße; c) Chromophilzellen. (Koristka Oc. 2, Obj. 8).

Fig. 4. Querschnitt des unteren Dorsalteiles des Rückenmarks: a) neoplastische Umhüllung unter der Gefäßhaut. 36fache Vergrößerung.

Fig. 5. Metastatischer Knoten des Tumors längs eines Nerven der Cauda equina. Der Tumor dringt, nach Zerstörung des Perineuriums, zwischen die Nervenfasern. a) Nervenast; b) isolierte und von Tumorzellen umgebene Nervenfasern; c) Chromophilzellen; d) blasse, chromophobe Zellen; e) Blutgefäß (Koristka Oc. 2, Imm. hom. $\frac{1}{12}$).

VII.

Über Neubildung von Elastin in Geschwülsten.[1])

(Aus dem Pathologischen Institut und der Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Bonn.)

Von

Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Fischer,

I. Assistenten am Pathologischen Institut.

Die elastische Faser ist bei der großen anatomischen und physiologischen Bedeutung, die derselben gerade für das Hautorgan zukommt, schon seit langer Zeit Gegenstand eifrigen Studiums seitens der Dermatologen gewesen, ja eine unserer besten Methoden zur spezifischen Färbung der elastischen Faser, die Orceinmethode, verdanken wir dermatologischer Forschung.

Auch in der Pathologie der Haut gewinnt, wie ich glaube, das elastische Gewebe von Tag zu Tag mehr an Bedeutung. Die folgenden Ausführungen gelten nun einer Frage aus der allgemeinen Pathologie des elastischen Gewebes, dem Verhalten desselben in den echten Geschwülsten.

Die bisher wohl allgemein geteilte Auffassung war die, daß eine wirkliche Neubildung elastischer Substanz in Tumoren nicht vorkäme. Nur Hansemann erwähnt in der Diskussion auf der Naturforscherversammlung zu Aachen, daß „zuweilen, aber nicht sehr häufig, in malignen Geschwülsten Neubildung von elastischen Fasern“ vorkäme, und Lubarsch bestätigt an gleicher Stelle, daß manchmal in Karzinomen sich Wucherung elastischen Gewebes finde.[2])

[1]) Vortrag, mit Demonstrationen, gehalten in der Abteilung für Dermatologie auf der 75. Versamml. deutsch. Naturforscher und Ärzte zu Cassel, am 22. Sept. 1903. Die zugehörigen Mikrophotogramme und Abbildungen wurden in der Sitzung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft zu Cassel am 23. Sept. 1903 mit Hilfe des Zeißschen Projektionsapparates demonstriert.

[2]) Diskussion zu dem Vortrage von L. Jores: „Über die Regeneration des elastischen Gewebes.“ Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 3. Tagung. Aachen 1900. S. 9 u. 10. Ferner Diskussion zu dem Vortrage von E. Ziegler: „Über das elastische Gewebe usw.“ Ebenda. 2. Tagung. München 1899. S. 237 u. 238.

Melnikow-Raswedenkow[1]) ist bei seinen Untersuchungen über diese Frage zu folgenden Schlüssen gekommen, die ich wörtlich hier anführe: Die „bedeutende Neubildungsfähigkeit" des elastischen Gewebes „äußert sich ... nur da, wo sie ... nützlich und zweckmäßig ist." „Geschwülste, deren Auftreten nur schädlich ist, sind arm an elastischem Gewebe" und weiter: „Im Gewebe der Geschwülste findet keine Neubildung von elastischem Gewebe statt". Abgesehen davon, daß solche teleologische Erklärungen kaum allgemeinen Beifall finden dürften, ist die Behauptung, daß Neubildung von elastischem Gewebe in Tumoren nicht vorkäme, nach meinen Untersuchungen vollständig unhaltbar.

Dieselben sind seit über 2½ Jahren in systematischer Weise angestellt an vielen Hunderten der verschiedensten Geschwülste. Es sind mir zu diesem Zwecke von meinen verehrten Lehrern, Geh. Rat Prof. Dr. Koester und Doutrelepont die reichhaltigen Sammlungen des Bonner Pathologischen Instituts und der Bonner Hautklinik in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt worden. Außerdem wurden natürlich alle laufenden Sektions- und Untersuchungsfälle von Geschwülsten einer genauen Untersuchung in Bezug auf elastisches Gewebe unterzogen. Wenn irgend möglich, wurde nicht nur ein Stückchen des Tumors, sondern die verschiedensten Teile jeder Geschwulst untersucht, in den interessanteren Fällen auch in Serienschnitten. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen seien an dieser Stelle einige, wie ich glaube, für jeden Histologen interessante Tatsachen der Neubildung elastischer Fasern in echten Geschwülsten mitgeteilt.

Bei der uns beschäftigenden Frage ist es zunächst natürlich von allergrößter Wichtigkeit, festzustellen, was wir als Elastin, als elastische Faser zu bezeichnen haben. Das Kriterium der Elastizität läßt sich im histologischen Bilde nicht anwenden, es ist überhaupt heute mehr ein Name, denn eine spezifische Eigenschaft der fraglichen Fasern, und es wurde deshalb auch schon vor Jahren der Vorschlag gemacht, die Bezeichnung „elastisches Gewebe" durch „gelbes Gewebe" zu

[1]) Melnikow-Raswedenkow, Histologische Untersuchungen über das elastische Gewebe in normalen und in pathologisch veränderten Organen. Zieglers Beiträge, 26. Bd., S. 546, 1899.

ersetzen. Meines Wissens hat dieser Vorschlag — und wohl auch mit Recht — nirgends Anklang gefunden. Wohl das in der Histologie älteste Kennzeichen der elastischen Faser ist nun ihre große Widerstandsfähigkeit gegen Kalilauge. Aber erstens ist diese Resistenz keine absolute, und zweitens ihre Feststellung sehr erschwert bei kleineren Fasern, und bei feineren histologischen Untersuchungen kaum mit viel Erfolg anzuwenden. Es bleiben noch die modernen spezifischen Färbemethoden übrig. Ich habe bei meinen Untersuchungen von der Weigertschen Elastinfärbemethode als von der zur Zeit besten und einfachsten in erster Linie Gebrauch gemacht. Es fragt sich nun: Dürfen wir alles, was sich bei dieser Methode färbt, als elastisches Gewebe, bezw. als Elastin bezeichnen? Gerade die Beobachtungen an Geschwülsten waren es, die lebhafte Zweifel hieran in mir wachriefen und mich zu eingehender systematischer Bearbeitung dieser Frage veranlaßten. Die Resultate dieser Untersuchungen sind vor etwa Jahresfrist in diesem Archiv[1]) veröffentlicht. Ich habe an dieser Stelle dargelegt, daß die Weigertsche Färbung erst in Verbindung mit einer längeren Differenzierung in absolutem Alkohol eine vollkommen spezifische, dann aber auch sehr sichere Farbenreaktion des Elastins darstellt. Ich habe gezeigt, daß einerseits das Mucin, welches sich nach den früheren Angaben stets mitfärben sollte, in absolutem Alkohol die ganze Farbe wieder abgibt, andererseits entfärbt sich auch der Knorpel bei Alkoholdifferenzierung bis auf einzelne Bestandteile. Dürfen wir darum auch vielleicht noch nicht die Annahme machen, daß alle jene Substanzen, die die Weigertsche Färbung annehmen, völlig identisch seien, — das scheint mir bei dem so überaus spezifischen Charakter der Weigertschen Färbung jedenfalls festzustehen, daß alle diese Substanzen zum mindesten sehr nahe verwandt sind, daß ihnen allen vielleicht eine gleiche chemische Grundlage zukommt. Diese Annahme dürfte erst durch den Nachweis chemischer oder spezifisch färberischer Unterschiede unter diesen Substanzen erschüttert werden können. In diesem Sinne bezeichne ich also im folgenden alle Körper als Elastin, die

[1]) B. Fischer: Über Chemismus und Technik der Weigertschen Elastinfärbung. Dieses Archiv Bd. 170, S. 285, 1902.

bei der Weigertschen Methode absolut alkoholfeste Färbungen geben. In einer Reihe von Geschwülsten finden sich nämlich, wie wir gleich sehen werden, auch amorphe Massen zuweilen in großer Menge, welche alle Elastinreaktionen geben, Substanzen, wie sie sonst im Organismus meines Wissens überhaupt noch nicht beobachtet worden sind. Ich brauche wohl kaum zu betonen, daß alle diesen Mitteilungen zugrunde liegenden Präparate nach den a. a. O. dargelegten Grundsätzen und Färbemethoden angefertigt sind. Bei der isolierten Darstellung des Elastins wurde nach 20 Minuten langer Färbung in Fuchselin (d. i. die Weigertsche Farblösung) zunächst in Salzsäure-Alkohol und dann stundenlang in absolutem Alkohol differenziert. Zahlreiche Kontrolluntersuchungen zeigten, daß sich bei diesen Methoden nur Substanzen färbten, welche auch alle anderen Elastinreaktionen gaben (Orcein, Resistenz gegen Kalilauge), daß alles Elastin scharf gefärbt war, daß alle diese Substanzen mit anderen Farbstoffen nicht darzustellen waren.

Gehen wir nunmehr summarisch die große Reihe der Geschwülste durch, so ist zunächst zu erwähnen, daß der weitaus größte Teil aller benignen und malignen Tumoren völlig frei von elastischen Bildungen ist, ja das umliegende elastische Gewebe teils mechanisch durch Druck und Zerrung, teils durch offenbare Auflösung zum Schwunde bringt.

Die Geschwülste, bei denen eine wirkliche Neubildung elastischen Gewebes vorkommt, müssen wir einteilen in solche, die nur in einzelnen Teilen Elastin produzieren, und solche, die in all ihren Teilen elastische Bildungen enthalten, bei denen also neugebildetes elastisches Gewebe ein wesentliches Merkmal der Geschwulststruktur selbst bildet.

Von der ersteren Gruppe erwähne ich hier zunächst ein Kavernom der Haut. Dichte Massen elastischer Fasern und Klumpen umgeben die Bluträume. Es macht den Eindruck, als habe sich hier um die zerstückelten und zusammengeballten alten elastischen Fasern junges elastisches Gewebe in unregelmäßiger Weise entwickelt. Ich bemerke, daß sich dies keineswegs bei allen Kavernomen findet. Hierher gehören auch einige gar nicht seltene Befunde bei Hautkrebsen. Bei diesen sammelt sich häufig elastisches Gewebe in großen Massen und

Klumpen am Rande der Geschwulst an — ähnlich zuweilen bei chronisch-entzündlichen Prozessen der Haut, aber es erscheint hier zweifelhaft, ob zu der Ansammlung zerrissener und zusammengeballter elastischer Fasern auch eine wirkliche Neubildung von Elastin hinzugetreten ist.

Vielleicht sind es ähnliche Verhältnisse, die ich bei einer ganzen Anzahl von gewöhnlichen Mammakrebsen gefunden habe. Bis auf zerstückelte Reste alter elastischer Fasern ist hier das eigentliche Stroma der Geschwulst im allgemeinen ganz frei von Elastin. An einzelnen — zuweilen recht zahlreichen — Stellen dagegen finden sich Unmassen elastischer Substanz, welche bald einzelne Karzinomnester, häufiger aber ganz kleine Gefäße und Drüsenausführungsgänge mit einem auffallend dicken Elastinmantel umgeben. Diese Elastinhaufen machen einen eigentümlich körnigen Eindruck, als ob hier ein körniger Zerfall alten elastischen Gewebes stattgefunden hätte, dem sich dann Anlagerung großer Massen neugebildeten Elastins anschloß. Ich habe Mammakarzinome gesehen, die solche Mengen dieser Elastinmassen enthielten, daß man im spezifisch gefärbten Schnitt schon mit bloßem Auge dicke Stränge und Haufen in der Geschwulst sah.

Eine andere Art von Neubildung elastischen Gewebes ist zuweilen in Geschwülsten an kleinen Gefäßchen zu beobachten. Ich sehe hierbei selbstverständlich völlig ab von allen endarteriitischen und angiosklerotischen Prozessen, die sich auch in Geschwülsten häufig finden. Nicht selten kann man hingegen in dem Schilddrüsenadenom, der Struma, eine eigentümliche Veränderung der kleinen und kleinsten Gefäßäste beobachten, die darin besteht, daß ihre Wand ganz unverhältnismäßig breit wird und dann reichliche elastische Elemente in Fasern und feinen Körnchen enthält.

Noch interessantere Bilder zeigen nicht selten die Gefäßchen in Endotheliomen der Dura. Das Endothelrohr umgibt sich hier mit einer dicken, hyalinen, kernarmen Wand, in der nur noch ganz vereinzelt elastische Fäserchen nachzuweisen sind. Dagegen färbt sich bei der Weigertschen Färbung der gesamte breite Gefäßmantel hellblau, — es sieht aus, als sei das ursprüngliche elastische Gewebe gequollen, aufgelöst und

habe sich so ein breiter Mantel elastogener Substanz um das Endothelrohr gelegt. Weiterhin finden sich nun bekanntlich nicht selten Endotheliome der Dura, die von hyalinen Strängen durchsetzt sind. Man leitet dieselben von entarteten Gefäßen ab, und die Elastinfärbung gibt einen neuen Beweis hierfür. Kleinste Gefäßlumina sind mit dicken Hüllen elastischer Fäserchen und Körnchen umgeben. Obliteriert das Gefäßchen ganz, so bleibt nur ein breiter Elastinstrang übrig, der auf dem Querschnitt vollständig den Eindruck einer Elastinkugel macht. Daß sich in Teratomen zuweilen elastisches Gewebe in größter Menge vorfindet, sei nebenbei bemerkt und ist nicht zu verwundern, da in diesen Geschwülsten eben alle Gewebe vorkommen können.

Ich wende mich nunmehr denjenigen Geschwülsten zu, bei denen neugebildetes elastisches Gewebe einen wesentlichen Bestandteil der Geschwulst, ein für die gesamte Struktur des Tumors wichtiges Element darstellt. Diese Geschwülste enthalten nicht nur an einzelnen Stellen oder in für den Charakter der Geschwulst nebensächlichen Teilen neugebildetes Elastin, sondern der Tumor ist in all seinen Teilen in charakteristischer Weise von elastischen Bildungen durchsetzt. Ich habe daher diesen Geschwülsten im folgenden den Namen der Elastosarkome, -chondrome usw. gegeben, ohne auf diese Namen besonders großes Gewicht legen zu wollen. Die bisher besprochenen Karcinome, Endotheliome usw. verdienen ein solches Epitheton ornans elasticum nicht, weil man bei ihnen wohl nicht das neugebildete elastische Gewebe als einen wesentlichen Bestandteil der Geschwulst selbst bezeichnen kann. Bei den jetzt zu behandelnden Tumoren dagegen dürfte ein solcher Zusatz zum Namen nicht ganz unberechtigt sein.

Hier wären zunächst einige Fibrome zu erwähnen. Die Fibrome der verschiedenen Art sind im allgemeinen völlig frei von elastischen Fasern. Aber es gibt auch Ausnahmen von dieser Regel. Ich habe zweimal Fibrome zu Gesicht bekommen, die in regelmäßiger Verteilung zwischen den collagenen Bindegewebsfasern zarte elastische Fasern enthielten. Diese Entwicklung elastischer Elemente war am stärksten in der Umgebung der Gefäße, fehlte aber an keiner Stelle der Geschwulst.

Ich habe ein solches Elastofibrom der Schamlippe beobachtet und außerdem noch einmal ein solches in der Niere gefunden.

Interessantere Befunde habe ich bei den Myxomen erheben können. Auch diese sind meist völlig frei von elastischen Bildungen, aber ich habe auch Myxome zu Gesicht bekommen, deren gesamtes Faserwerk ohne Ausnahme elastischer Natur ist. Als Beispiel diene eine solche Geschwulst aus der Submaxillaris. Dieselbe besteht nur aus Zellen und elastischen Fasern, stellt also, — wenn man so sagen will, — ein reines Elastom dar.

Höchst interessante Befunde habe ich weiterhin bei einer Reihe von Sarkomen und Endotheliomen erheben können. Während die gewöhnlichen Rund-, Spindelzellen-, Melanosarkome usw. nicht nur völlig frei von Elastin sind, sondern meist dem elastischen Gewebe gegenüber sogar eine eminente Zerstörungskraft besitzen, gibt es andere Sarkome, in denen sehr große Massen Elastin abgelagert werden. Diese Neubildung von Elastin kann einerseits in wohlausgebildeten Fasern, andererseits in amorphen Massen, Krümeln, Körnern und Klumpen erfolgen. Eine höchst merkwürdige Geschwulst dieser Art habe ich in einem Sarkom des Gehirns beobachtet. Bei den gewöhnlichen Färbungen (Gieson usw.) ist an diesem ziemlich gefäßreichen Sarkom nichts auffallendes zu sehen. Bei Elastinfärbung hingegen tritt eine große Menge eigentümlicher Gefäßzeichnungen zutage. Die ganze Geschwulst ist nämlich durchsetzt von zahllosen Haufen kleinster Elastinkörner, welche vor allem die Außenwand der Kapillaren umsäumen. Bald halten sich diese Elastinkörnchen streng an die Kapillarwände, bald durchsetzen sie in mehr diffuser Weise die Geschwulst. Dieser merkwürdige Befund war es, welcher in erster Linie die vorliegende Studie veranlaßt hat, und ich habe über die Natur dieser Körnchen eine größere Reihe von Untersuchungen angestellt; aber ich konnte nur feststellen, daß dieselben alle Reaktionen des Elastins geben, z. B. sich ebenso schön und scharf mit Orcein darstellen lassen, daß sie sehr resistent gegen Kalilauge sind, daß sie sich mit anderen als Elastinfarben nicht färben lassen, kurz sie konnten nur für Elastin angesehen werden. Die ganze Geschwulst aber ent-

aber habe ich in den vom Skelettsystem ausgehenden Knorpelgeschwülsten neugebildete elastische Fasern oder klumpige Massen amorphen Elastins nachweisen können. Ganz anders bei dem größten Teil der anderen Knorpelgeschwülste. So fand ich in einem Enchondrom der Lunge eine enorme Neubildung elastischer Fasern. Der größte Teil sämtlicher Chondrosarkome und Mischgeschwülste der Speicheldrüsen enthält nun elastische Substanzen in sehr großen Mengen. Oft ist das ganze Stroma rein elastisch. Hierbei ist ganz besonders bemerkenswert, daß die Elastinfärbung sehr häufig Gefäßstrukturen und Beziehungen der Geschwulstzellen zu denselben aufdeckt, von denen bei anderen Färbungen nichts zu sehen ist. Ich habe eine große Anzahl solcher Elastochondrosarkome der Submaxillaris und Parotis untersuchen können. In diesen Tumoren findet sich nun reichliche Entwicklung elastischer Fasern nicht nur im Stroma, sondern auch zwischen den einzelnen Geschwulstzellen, d. h. also im Parenchym selbst. Hierzu kommt nun die reichliche Ablagerung amorpher Elastinkörner und -klumpen an zahlreichen Stellen dieser Geschwülste. Ganz besonders merkwürdige Verhältnisse habe ich in Bezug auf die Elastinkörner und -klumpen in einem Elastochondrosarkom der Parotis gefunden. Auch diese Geschwulst ist reich an elastischen Fasern und Balken, die grobe und zierliche Netze bilden. Außerdem aber finden sich in dem Tumor an zahlreichen Stellen Elastinklumpen, welche wiederum die Außenwand kleinerer Gefäße in sehr auffallender Weise besetzen, aber nicht so gleichmäßig, als bei dem beschriebenen Elastoidsarkom des Gehirns, sondern diese Klumpen sind hier weit gröber und bilden häufig auf der Außenwand der Gefäßchen sehr zierliche, korallenförmige Verzweigungen. Besonders häufig sind auch Formen, die lebhaft an Aktinomycesdrusen erinnern. Solche Drusen finden sich auch in großer Menge ohne nähere Beziehung zu Gefäßen. Höchst beachtenswert ist auch das scharfrandige Absetzen dieser Elastinmassen an der Außenwand der kleinen Gefäßchen. Eine besondere Besprechung verdienen noch die knorpligen Teile dieser Geschwülste. Niemals habe ich in denselben bei Elastinfärbung Strukturen gefunden, die denen des normalen Knorpels entsprechen. Diese knorpelähn-

lichen Teile der Speicheldrüsengeschwülste enthalten bald wenig, bald sehr reichlich elastische Fasern in zierlichen und gröberen Netzen, zuweilen findet auch mäßige Ablagerung amorpher Elastinbröckel und -körnchen statt. In diesen Teilen sind auch nicht selten die einzelnen Zellen mit zarten Säumen elastischer Körnchen und Fäserchen umgeben. Außerdem kommt es vor, daß die Grundsubstanz der knorpelähnlichen Teile in mäßigem Grade die Elastinreaktion gibt, während dann die angrenzenden Geschwulstzellnester dicke Elastinkörner enthalten. Es macht den Eindruck, als seien die homogenen Teile mit einer elastogenen Substanz durchtränkt, die dann stellenweise in Gestalt von Körnchen oder Fäserchen — wenn ich so sagen darf — auskristallisiert.

Es ist nun sehr merkwürdig, daß all diese elastischen Bildungen gerade in den Speicheldrüsengeschwülsten vorkommen. Da das Mucin, wie erwähnt, bei der Weigertschen Färbung eine nicht alkoholfeste Färbung gibt, also eine gewisse Verwandtschaft zum Elastin bekundet, so wäre es vielleicht denkbar, daß es bei der Geschwulstbildung dieser Drüsen zu einer Umwandlung des Mucins kommt, so daß dasselbe jetzt völlig alkoholfeste Färbungen gibt. Für die amorphen Massen wäre diese Annahme ja nicht fernliegend, auffallend ist dann nur, daß es in diesen Geschwülsten stets auch zur Ausbildung massenhafter elastischer Fasern kommt.

Höchst beachtenswert erscheint mir nun, daß sich solche elastinreiche Geschwülste wie die oben beschriebenen auch noch in einem anderen Organ finden, das auch sonst so auffallende Ähnlichkeiten mit der Pathologie der Speicheldrüsen darbietet, im Hoden. Auch in einer Reihe von Mischgeschwülsten des Hodens habe ich massenhafte Neubildung von Elastin in Fasern und amorphen Massen nachweisen können. Auch hier gibt es Geschwülste, deren Stroma fast ausschließlich aus elastischen Elementen besteht.

Durch die mitgeteilten Beobachtungen glaube ich das elastischen Gewebe von dem guten Rufe, den es bisher genoß, nämlich sich nicht an der Bildung von Geschwülsten zu beteiligen, vollständig befreit zu haben. Aber ich hoffe, daß diesen Beobachtungen ein hierüber hinausgehendes Interesse

zuerkannt werden kann. Sie haben nicht nur eine Reihe höchst eigentümlicher, bisher völlig unbekannter Körper in einer Anzahl von Geschwülsten aufgedeckt, sondern auch gezeigt, daß die Elastinfärbung bei zahlreichen Geschwülsten sehr interessante Strukturen ans Licht bringt, die ohne diese Färbung nicht einmal vermutet werden können, und die doch für die Beurteilung dieser Geschwülste recht gut zu verwerten sein dürften. Endlich ergeben sich natürlich aus den mitgeteilten Beobachtungen eine Reihe neuer Gesichtspunkte bezüglich der Entstehung und Biologie der elastischen Faser, auf die näher einzugehen ich mir aber an dieser Stelle versagen muß.[1])

VIII.
Kleine Mitteilung.

Eine Geschwulst der Pleura, von aberrierendem Lungengewebe ausgegangen.

Von
Dr. Niels Muus.
I. Assistenten d. kgl. Entbindungsanstalt zu Kopenhagen.

(Hierzu Taf. III).

Das Präparat ist bei der Sektion eines ausgetragenen Knaben gefunden, welcher natürlich geboren ist und nach 24 Stunden bei zunehmender Cyanose gestorben ist. Es findet sich in der linken Pleurahöhle, von der Oberfläche des Diaphragmas ausgegangen, eine walnußgroße, polypöse, glatte Geschwulst, welche in Färbung und Oberflächenzeichnung einem Lungenlappen sehr ähnlich ist. Sie hat eine gewölbte obere Fläche und eine etwas excavierte untere, und diese ist mittels eines bleifederdicken Stiels mit dem hinteren Teile des Diaphragmas verbunden, 1 cm hinter dem Centrum tendineum und $\frac{3}{4}$ cm links vom Hiatus cardiacus. Die Pleura diaphragmatica geht direkt in die glatte, spiegelnde, unverschiebliche fibröse Bekleidung über.

Wenn man den Stiel verfolgt, zeigt es sich, daß er sich innerhalb der Pleurabekleidung durch das Diaphragma fortsetzt, und daß er erstens eine kleine von der Capsula suprarenalis sin. ausgehende Arterie enthält, zweitens einen 4 mm dicken Stiel, welcher sich in der Wand des Ventrikels

[1]) Eine ausführliche Darstellung der mitgeteilten Beobachtungen wird, nebst Abbildungen, später erscheinen.

inseriert, ohne daß es möglich ist, auf der Ventrikelschleimhaut irgend eine Kommunikation mit einem Stiellumen zu entdecken.

Die Geschwulst ragt in die Pleurahöhle frei hervor; sie bildet eine tiefe Impression in den unteren Teil der Lunge, aber sie ist ganz ohne Zusammenhang mit dieser. Auf dem Querschnitt zeigt sie ein schwammiges Gewebe, von einer millimeterdicken, fibrösen Kapsel (Pleura) umgeben. Der Stiel, welcher in der Ventrikelwand inseriert, enthält einige feine Gefäße und einen kurzen, feinen Kanal, welcher ohne Zusammenhang mit der Ventrikelschleimhaut endet und sich in die Basis der Geschwülste verliert.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die Wand des Kanals aus zirkulär und longitudinal geordnetem Bindegewebe besteht, mit eingelagerten Inseln hyalinen Knorpels und elastischen Fasern, welche unterhalb des Epitheliums eine elastische Membran bilden. Das Epithel besteht aus einer Schicht hoher zylindrischer Zellen mit feinen langen Flimmerhaaren; keine acinöse Schleimdrüsen.

Von diesem Kanal gehen alveoläre Räume aus, welche die Hauptmasse der Geschwulst bilden; sie sind ovoid mit einander kommunizierend, von verschiedener Größe, bis ungefähr Stecknadelkopfgröße. Das Epithel ist einschichtig, cylindrisch, flimmernd, und es sitzt auf einer feinen Membran aus elastischen Fasern und Bindegewebe. Die Septa, welche hier und da ziemlich breit sind, enthalten die Gefäße und feinere oder breitere Züge feiner Muskelfibrillen, welche bis 10 μ im Diameter, teils cylindrisch, teils spindelförmig sind. Die Kerne sind ziemlich groß. Die Muskelsubstanz scheint in einigen Fibrillen völlig homogen, in anderen findet sich eine sehr deutliche Längs- und Querstreifung, Isolationspräparate vom Muskel konnten wegen der Formalinfixation der Geschwulst nicht angefertigt worden.

Übrigens zeigt die Sektion nichts abnormes. Die Lungen sind leicht gefüllt und normal, von der Excavation an der Unterseite der linken ababgesehen. Die Bronchien teilen sich auf normale Weise.

Eine Bildung wie die oben beschriebene ist sehr selten. Ihrem Bau nach müsse sie als eine Lungenanlage angesehen werden, der die Bronchien zu einer Masse unregelmäßiger Alveolen ausgewachsen sind, ohne daß das Epithelium dabei auf normale Weise differenziert ist — also wie eine Adenombildung in einer deplacierten Bronchienanlage.

Die Entwicklung sollte darnach so vorgegangen sein: Während der normalen Bildung der Lungenanlage vom Vorderdarm ist ein Teil dieser Anlage von der Hauptmasse abgesprengt worden. Der Darm wächst weiter und die kleine, isolierte Anlage wird mit ihrem Anhangspunkte caudalwärts geschoben, sodaß sie in dem Septum transversum, dem Muttergewebe des Diaphragmas, liegt. Während der Anhangspunkt ein Teil der Ventrikelwand wird, wächst das Adenom, wölbt die Pleura hervor und prominiert wie ein Polyp in die Pleurahöhle hervor. Die Geschwulst enthält die nämlichen Elemente wie die normale embryonale Lunge: Bindegewebe, Knorpel, elastische Fasern und flimmerndes Cylinderepithelium.

Das einzige, was von dem normalen, embryonalen Lungengewebe verschieden ist, ist die Musculatur. Diese besteht, wie gesagt, teils aus spindelförmigen, glatten, teils aus feinen, cylindrischen, quergestreiften Muskelzellen, also ganz dieselbe Mischung, welche z. B. in den sogenannten embryonalen Mischgeschwülsten der Niere gefunden wird.[1] Mir scheint es das wahrscheinlichste, daß diese feinen, quergestreiften Muskelfasern in solchen embryonalen Geschwülsten und Mißbildungen einfach bei einer Umbildung der glatten entwickelt sind; man sieht nämlich wieder und wieder Bilder, welche kaum auf andere Weise sich erklären lassen, denn als Übergangsformen zwischen den glatten, spindelförmigen und den quergestreiften cylindrischen Zellen. (Conf. Muus l. c. S. 42).

Sollte man aber eine solche Metaplasie nicht annehmen wollen, dann liegt ja der Gedanke sehr nahe, daß die Geschwulst bei ihrer Entwicklung im Septum transversum Elemente der Anlage des Diaphragmas mitgenommen hatte und daß die quergestreiften Muskelzellen der Geschwulst hiervon entwickelt sein könnten.

Ich habe in der Literatur einen ganz ähnlichen Fall nicht gefunden, dagegen sind verschiedene Bildungen beschrieben, welche mit diesem eine schöne kontinuierliche Reihe bilden.

Meyer,[2] Loewy,[3] Grawitz,[4] Frühwald[5] und Fürst[6] beschrieben einige schwammige Tumoren oder Mißbildungen der Lunge; Stoerck[7] gibt eine detaillierte Beschreibung über drei solche Tumoren in oder unmittelbar auf der Lunge, welche aus alveolärem Drüsengewebe mit kubischem Epithelium bestehen, Er erklärte sich dieselben als Adenome, die von der frühesten Bronchienanlage ausgegangen wären.

Rokitansky,[8] Rektorzeh[9] und Runge[10] beschrieben nußgroße lungenähnliche Geschwülste, die hinter oder unter der Lunge frei in der Pleurahöhle liegen, ohne Verbindung mit der Lunge, aber mit Gefäßen von der Art thoracica versorgt.

Stilling[11] und Zahn[12] beschrieben einzelne und multiple kleine Cysten der Pleura; ihre Wand enthält Knorpel und acinöse Drüsen und ist mit einem flimmernden Cylinderepithelium bekleidet und sie sind so

[1] Muus, Über die sogenannten embryonalen Mischgeschwülste der Niere. Bibliotheca Medica lfd. C. Heft 14. 1901.
[2] Meyer, Dieses Archiv. 1859. Bd. 16.
[3] Loewy, Berl. klin. Wochnnschr. 1873. 31 S. 378.
[4] Grawitz, Dieses Arch. 1880. Bd. 82.
[5] Frühwald, Jahrb. f. Kinderheilk. 1885. Bd. 23.
[6] Fürst, Gerhardts Handb. d. Kinderheilk. III. 2. 1878. S. 571.
[7] Stoerck, Wien. kl. Wochenschr. 1897. No. 2.
[8] Rokitansky, Handb. d. path. Anat. 1861.
[9] Rektorzeh, Zeitschr. d. Gesellsch. der Ärzte in Wien. 1861. S. 4.
[10] Runge, Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 401.
[11] Stilling, Dieses Arch. Bd. 114 S. 558.
[12] Zahn, Dieses Arch. Bd. 143 S. 173 und S. 416.

in Verbindung mit der Lunge gelagert, daß sie als Cystenbildungen der Bronchien erklärt werden müssen.

Zum Schlusse hat Vogel[1]) zwei kleine Geschwülste in der Peritonealhöhle beschrieben: sie bestehen aus einem kleinen Kanal, dessen Wand hyalinen Knorpel und acinöse Drüsen enthält und mit flimmerndem Cylinderepithelium bekleidet ist, und ein Gewebe von unregelmäßigen Alveolen mit ähnlichem Epithelium. Die eine Geschwulst sitzt an der linken Nebenniere und die andere an der Cauda der Pankreas.

Alle diese Geschwülste sind der oben beschriebenen sehr ähnlich; diese komplettiert auf schöne Weise die früheren Beobachtungen, indem sie, wie embryonales Bronchiengewebe gebaut, mit dem Vorderdarm immer in Verbindung steht, durch das Diaphragma gewachsen ist, und sich wie eine polypöse lungenähliche Geschwulst in der Pleurahöhle präsentiert.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Fig. 1. Tumor (T) durchschnitten; Diaphragma (D) teilweise abpräpariert; der Stiel auspräpariert, sodaß man die Arterie von der Gl. suprarenalis sin. (Gl. s) und den bronchienähnlichen Kanal von der Ventrikelwand (V) ausgehen sieht. Die sehr gefaltete Ventrikelwand ist vom Oesophagus (Oe) aus geöffnet und von innen gesehen. (P) Pankreas.

Fig. 2. Die linke Lunge von der Medialfläche gesehen; die tiefe Excavation an der Unterfläche vom Tumor gebildet.

Fig. 3. Die Wand des Kanales. A Lumen des Hauptkanales, B Lumen der ersten Verzweigung mit alveolären Ausbuchtungen, C Alveolen, alles mit hohem, flimmerndem Epithel bekleidet. D Knorpel. E Gefäße.

[1]) Vogel, Dieses Arch. Bd. 155 S. 2.

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 176. (Siebzehnte Folge Bd. VI.) Heft 2.

IX.

Zur Frage bezüglich der Bewegung und der Emigration der Lymphocyten des Blutes.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Moskau).

Von

Privatdoz. d. path. Anat. Dr. med. K. Wlassow und
Stud. med. E. Sepp.

Die Frage betreffs der Bewegung der Lymphocyten des Blutes entstand, als Max Schultze im Jahre 1865 zum ersten Male das menschliche Blut bei Körpertemperatur auf dem heizbaren Objekttische beobachtend, genau feststellte, daß dabei die polymorphkernigen (nach der heutigen Terminologie) Leukocyten sich überaus energisch bewegen (gleich den Amoeben), daß ferner die großen Lymphocyten eine bloße Formveränderung eingehen, die kleinen jedoch vollständig unbeweglich bleiben, Obgleich die Beobachtungen M. Schultzes von verschiedenen Autoren immerwährend bestätigt wurden, so hing doch die jedesmalige Formulierung derselben von den allgemeinen Ansichten des betreffenden Autors über die Lymphocyten und ihr Verhältnis zu den übrigen Leukocyten des Blutes ab. Diejenigen Forscher, die eine scharfe Grenzlinie zwischen diesen Zellen zogen, beanspruchten auch hinsichtlich der Beweglichkeit einen Unterschied zwischen völlig unbeweglichen Lymphocyten und beweglichen Leukocyten (Ehrlich, Hayem). Andere Autoren, welche eine Trennung der Lymphocyten von

den übrigen Leukocyten des Blutes für unbegründet halten, wollen hinsichtlich der Beweglichkeit nur eine quantitative, nicht aber qualitative Differenz anerkennen (Holly, Löwit).

Wenn man aber von den Nuancen der verschiedenen Formulierungen absieht, so muß man zugeben, daß die Beobachtungen von M. Schultze auch noch heutzutage ein gewisses Recht beanspruchen dürfen, ungeachtet der neueren Forschungen, welche für eine unbedingte Mobilität der Lymphocyten des Blutes sprechen. Wie wir weiter unten sehen werden, tritt dieselbe unter besonderen Bedingungen zu Tage und muß als eine ausnahmsweise Erscheinung betrachtet werden.

Rieder sagt auf Grund seiner Forschungen folgendes: „Während wir im normalen Blute die allerkleinsten Leukocyten (resp. Lymphocyten) gewöhnlich in unbeweglichem Zustande vorfinden, sehen wir dieselben bei Anämie, besonders hochgradiger, nicht selten in reger Bewegung begriffen.“

Sich auf einige Folgerungen stützend, hatte A. Wolff den Schluß gezogen, daß die Lymphocyten die Fähigkeit zur Bewegung und Emigration besitzen müßten, obgleich es ihm, trotz zahlreicher Versuche, niemals gelingen wollte, eine aktive Bewegung derselben wahrzunehmen. Doch als später Wolff und Hirschfeld gemeinsam das Blut nach Deetjens Methode beobachteten, überzeugten sie sich, daß die Lymphocyten eine rege Form- und unbedeutende Ortsveränderung eingehen. Intensiver siud diese Erscheinungen im leukämischen Blute, schwächer im normalen. Hinsichtlich des normalen Blutes wagt Hirschfeld keine Schlüsse zu ziehen. Wolff ist jedoch weniger zaghaft in der Beleuchtung der Bewegungserscheinungen der Lymphocyten, obwohl er sich auf die gleichen Beobachtungen stützt. Bei näherer Betrachtung der Erscheinungen in dem Medium Deetjens wird es klar, daß die Versuche Wolffs einen Beweis für die völlige Indifferenz dieses Mediums zum Blute und für die daraus folgende Anerkennung der Lymphocytenbewegung, als einer vitalen Erscheinung, zu erbringen, gänzlich ungeeignet sind. In seiner Beschreibung dieser Erscheinungen konstatiert Hirschfeld, daß die zu Anfang der Beobachtung auftretenden zahlreichen Ausläufer den von Gumprecht bei beginnender Leukocytolyse beschriebenen Ge-

bilden völlig gleichen. Zuweilen wird eine Abschnürung von Protoplasmastückchen beobachtet. Zur Zeit unserer Untersuchungen über die Blutplättchen bemerkten auch wir beständig eine ähnliche Erscheinung: es treten nämlich sogleich nach Anfertigung des Präparates an vollständig runden Leukocyten plötzlich an einer oder mehreren Stellen zugleich ein oder mehrere wurstähnlich gebogene Ausläufer auf, die sich von den Pseudopodien der Leukocyten scharf unterscheiden. Solche Erscheinungen konnten wir jedoch weder bei der Untersuchung des Blutes im Kapillarraume, noch in anderen Agarmedien ohne Natriumphosphat konstatieren.

Unlängst erschien eine Experimentalarbeit von Maximow über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe, welcher der Autor die Meinung zugrunde legt, daß die Lymphocyten bei der Entzündung nicht nur einer Bewegung, sondern auch einer Emigration aus den Gefäßen fähig sind. Um sich von der Mobilität der Lymphocyten des Blutes zu überzeugen, beobachtete Maximow den Blutstropfen eines Kaninchens auf dem heizbaren Objekttische und fand, daß die Lymphocyten bei einer Temperatur von 41—42 Grad eine langsame amöboide Bewegung auszuführen beginnen. Überzeugt von der Fähigkeit der Lymphocyten zu einer Ortsveränderung, zieht Maximow daraus den Schluß, daß die Frage der Emigration derselben aus den Gefäßen bei der Entzündung somit positiv gelöst sei.

Noch später veröffentlichte Jolly in einem Aufsatze seine neuen Beobachtungen über die Bewegung der Lymphocyten in leukämischem Blute. Die Mehrzahl der Lymphocyten, gerade die kleineren, blieben sogar bei erhöhter Temperatur (40 Grad) vollständig unbeweglich. Es gelang ihm jedoch, eine Bewegung an den der Größe nach den roten Blutkörperchen gleichkommenden und ein wenig kleineren Lymphocyten zu entdecken. Am häufigsten fand ein Aussenden und Einziehen von Pseudopodien ohne Kriechen statt; zuweilen war eine wirkliche amöboide Ortsveränderung zu konstatieren,

Wir sehen also, daß denjenigen Beobachtungen, bei welchen eine Bewegung der Lymphocyten des Blutes konstatiert wurde, ausschließliche Bedingungen zugrunde lagen: entweder war das

Blut selbst pathologisch verändert, wie bei den Beobachtungen von Rieder und Jolly; oder es wurde eine Methode angewendet, bei welcher das Blut dem Einflusse durchaus nicht indifferenter Ingredientien unterworfen wird, wie das bei Hirschfeld und Wolff der Fall war; oder schließlich wurde das Blut zu hoher Temperatur ausgesetzt, wie Maximow es tat. Wenn man also die im Deetjenschen Medium beobachtete Bewegung der Lymphocyten einer chemischen Einwirkung zuschreiben kann, so ist anch die von Maximow bei erhöhter Temperatur beobachtete Bewegung als das Resultat einer Überwärmung hinzustellen.

Unsere eigenen Versuche, sowohl bei chemischer Einwirkung auf das Blut, als auch bei Überwärmung desselben, überzeugen uns von der Richtigkeit dieser Folgerung; und wenn wir die Befunde der allgemeinen Physiologie zu Hilfe nehmen, und auf dieselben gestützt die beobachteten Erscheinungen analysieren, so kommen wir zu ganz definitiven Schlüssen.

Um über die Bewegungsfähigkeit der Lymphocyten des Blutes urteilen zu können, waren wir bei unseren Beobachtungen vor allem bemüht, uns möglichst wenig von den normalen abweichende Bedingungen zu garantieren. Wie wir schon gesehen haben, wird dies durch das Medium Deetjens nicht erreicht. Bekanntlich gilt als die beste Untersuchungsmethode in dieser Hinsicht, ausgenommen die unmittelbare Beobachtung der Leukocyten in den Gefäßen und den Geweben, die Untersuchung des Blutes im Kapillarraume zwischen zwei Deckgläschen. Bei Anwendung dieser Methode sind alle Vorsichtsmaßregeln zur Erhaltung einer normalen Concentration des Blutes zu beobachten.

Wenn wir das schnell angefertigte Präparat auf den warmen Objekttisch legen und sofort bei einer Temperatur von 37°—38° beobachten, so bemerken wir folgende Erscheinungen: fast alle Leukocyten sind vollständig rund, kugelartig. Bald jedoch beginnt eine Abplattung derselben. Aus kugelartigen Formen werden sie platt und verlieren nach und nach ihre runde Form. Allmählich wird die Formveränderung reger und die polymorphkernigen Leukocyten beginnen zu wandern. Eine solche Wan-

derung dauert, ohne schwächer zu werden, viele Stunden. Die Lymphocyten verfallen auch einer Abplattung gleich den übrigen Leukocyten. Dieselbe hat eine Vergrößerung des sichtbaren Umfanges zur Folge; das vordem unbemerkbare Protoplasma umgibt den Kern in Art einer breiten Zone. Der Kern erscheint meist nicht vollständig rund, sondern etwas bohnenartig; neben seiner Einbuchtung sammelt sich gewöhnlich eine größere Menge des Protoplasmas und man sieht hier einige glänzende Körnchen. Ferner sind auch an den Lymphocyten, wenn auch nicht so leicht und schnell wie an den übrigen Leukocyten, geringe Formveränderungen wahrnehmbar: bald sammelt sich mehr Protoplasma an der einen Stelle, bald an der anderen. Weiter jedoch als zu diesen außerordentlich trägen und unbedeutenden Configurationsänderungen der Lymphocyten kommt es nicht. Und selbst innerhalb der Grenzen dieser Veränderungen zeigen sich individuelle Schwankungen: an den einen der Lymphocyten kann man trotz der aufmerksamsten Beobachtung nicht die geringste Veränderung entdecken, an den anderen wiederum sind die Veränderungen recht deutlich. Im allgemeinen kann man sagen, daß diese Erscheinungen leichter und mit größerer Konstanz an den größeren Lymphocyten zu beobachten sind.

Bei Untersuchung des Blutes unter möglichst normalen Bedingungen bietet sich unserem Auge also dasselbe Bild dar, das schon längst von Max Schultze und anderen Autoren beobachtet wurde: die Lymphocyten sind unter diesen Bedingungen unbeweglich. Was jedoch die unter solchen Bedingungen beobachteten Erscheinungen betrifft, so betonen wir eine Abplattung und Formveränderung der Lymphocyten, da diese Tatsache für die Kontraktionsfähigkeit der Lymphocyten spricht, d. h. dieselben zeigen nur einen Versuch, sich zu bewegen. In der Tat im Laufe der ersten Minute nach Anfertigung des Präparates treffen wir die Leukocyten im Kontraktionszustande. Solange diese Kontraktion andauert, ist eine Bewegung auch für die beweglichen Leukocyten unmöglich. Beim Eintritt des Ruhestandes schwindet die starre Kontraktion, und die abgeplatteten Leukocyten bringen die ihnen eigene Bewegungsfähigkeit zu Tage. An den Lymphocyten nehmen wir zuerst dieselbe

Kontraktion wahr, dann aber tritt eine aktive Abplattung auf; dadurch erhalten die Lymphocyten die Möglichkeit, eine Bewegungsfähigkeit zu äußern, eine Ortsveränderung tritt indessen nicht ein; die Bewegung beschränkt sich auf eine bloße Formveränderung. Daraus können wir schließen, daß die Lymphocyten unter möglichst normalen Bedingungen keiner Lokomotion fähig sind, obwohl ihr Protoplasma kontraktil ist.

Um also die Bewegungserscheinungen der Lymphocyten, welche von einigen Autoren beschrieben werden, beobachten zu können, ist eine Störung dieser Bedingungen notwendig. Am leichtesten und bequemsten ist eine Störung der Temperaturbedingungen zu erreichen. Zu diesem Zwecke unterwarfen wir die erwähnten Präparate dem Einflusse erhöhter Temperatur und erhielten folgende Resultate:

Die Temperatur wurde bis ca. 40° erhöht. Die Bewegung der Leukocyten ist energischer. Die Lymphocyten lassen ein lebhafteres Aussenden und Wiedereinziehen ihrer Ausläufer beobachten, aber von einer Bewegung ist nicht zu reden: sie zeigen keine Ortsveränderung.

Wir erhöhen die Temperatur bis 42° und nach und nach noch weiter bis 44°—48°- Jetzt treten sehr charakteristische Erscheinungen auf, sowohl an den Leukocyten, als auch an den Lymphocyten. Wollen wir zuerst die Erscheinungen an den Leukocyten betrachten: bei einer Temperaturerhöhung bis 42°—46° (in verschiedenen Fällen und an verschiedenen Leukocyten nicht gleich) setzen die Leukocyten ihre Bewegung fort, jedoch bemerken wir dabei die Besonderheit, daß ihre Bewegung nicht koordiniert ist. Die Leukocyten haben nämlich bei ihrer lebhaften Bewegung nicht Zeit genug, ihre früheren Ausläufer wieder einzuziehen, oder ihren Körper in bestimmter Richtung fortzubewegen; daraus resultieren Bilder, welche uns die Leukocyten außerordentlich gedehnt erscheinen lassen, so daß es den Anblick hat, als ob sie in Teile zerreißen wollten. In anderen Fällen senden sie unter Veränderung der Richtung ihrer Bewegung einen neuen Ausläufer aus, ohne noch Zeit gehabt zu haben, die früheren wieder einzuziehen; so erhalten wir das Bild eines Leukocyten mit mehreren Pseudopodien

gleichzeitig. Kurz kann man diese Erscheinungen in folgender Weise ausdrücken: unter den bezeichneten Bedingungen tritt an den Leukocyten eine Schwächung ihrer Kontraktionsphase ein.

Jedoch außer gestörter Regelmäßigkeit der Bewegung kann man nicht selten (besonders bei noch höherer Temperatur) auch ein direktes Absterben der Leukocyten beobachten: einige von ihnen verlieren ihre Beweglichkeit, quellen auf und nehmen eine runde Form an; außerdem sind an ihnen zahlreiche Vakuolen bemerkbar. Andere setzen wohl ihre Bewegung fort, werden aber auch stark vakuolisiert.

Also gehen die Leukocyten bei so hoher Temperatur unter; ihr beginnendes Absterben äußert sich vor allen Dingen in einer Störung der Bewegungscoordination in der Schwächung der Kontraktionsphase.

Die Erscheinungen an den Lymphocyten unter denselben Bedingungen sind etwas komplizierter. Schon bei 44° beginnen einige Lymphocyten sich zu regen. Dabei verlieren sie völlig ihre gewöhnliche runde Form, strecken sich aus und fangen an zu kriechen. Die Bewegung gleicht vollständig der normalen Leukocytenbewegung. Doch besonders auffallend ist der Umstand, daß nach Beginn der Bewegung bei so hoher Temperatur, die Lymphocyten diese aktive Ortsveränderung auch beim Sinken derselben fortsetzen; sie kommt zuweilen erst bei 35° zum Stillstand. Diese Erscheinung ist nicht immer in gleicher Art zu beobachten. So beginnen einige Lymphocyten die Bewegung schon bei 44°—46° und stellen sie beim Sinken der Temperatur um einige Grade (z. B. bis 40°) wieder ein; bei neuer Erhöhung genügen oft schon 42°—43°, um die Bewegung aufs neue hervorzurufen, und auf diese Weise kann man sie durch wiederholte Temperaturerhöhungen dazu bringen, daß sie sich schon bei verhältnismäßig niedriger Temperatur (36°) bewegen. Andere aber, nachdem sie die Bewegung bei hoher Temperatur begonnen, stellen dieselbe bei ihrem Herabgehen nicht ein; erst äußerst niedrige Temperatur veranlaßt sie, eine rundliche Form anzunehmen. Die dritten beginnen die Bewegung nicht bei Erhöhung der Temperatur, sondern erst, wenn letztere nach Überwärmung zu sinken beginnt (bis

40^{0}—38^{0}). Es ist also auch in diesem Falle eine vorläufige Überwärmung notwendig. Endlich bleibt ein Teil der Lymphocyten gänzlich unbeweglich bei jeglicher Temperatur, wie das ja auch bei einigen der übrigen Leukocyten der Fall ist.

Es ist somit schwierig, den an den Lymphocyten bei hoher Temperatur beobachteten Veränderungen mit einer Definition Ausdruck zu geben. Eine Erscheinung ist jedoch allen Lymphocyten gemein: um in den Zustand einer Bewegung zu gelangen, bedürfen sie einer Überwärmung. Nach der Überwärmung bleibt diese Bewegungsfähigkeit auch bei geringerer Temperatur in Kraft.

Noch eine Eigentümlichkeit ist der Bewegung der Lymphocyten eigen. Wir erwähnten schon, daß unter normalen Bedingungen eine Formveränderung an größeren Lymphocyten mit bedeutender Menge Protoplasma leichter vor sich geht, und diese Erscheinung ist auch schon längst in der Literatur beschrieben. Dagegen an der Bewegung, die nach einer Überwärmung eintritt, nehmen sowohl die großen, als auch die kleinen Lymphocyten Anteil: ja noch mehr: wir machten wiederholt die Bemerkung, daß die kleineren Lymphocyten diese Bewegung früher beginnen als die größeren.

Auf Grund der angeführten Beobachtungen kann man sagen, daß die Lymphocyten unter annähernd normalen Verhältnissen unbeweglich sind; jedoch eignen sie sich eine eigenartige Bewegungsfähigkeit an, sobald diese Bedingungen gestört werden. Im genannten Fall stören wir so bedeutend die Temperaturbedingungen, daß die Leukocyten absterben.

Wir erwähnten schon, daß in der Literatur Andeutungen über eine Bewegung der Lymphocyten infolge einer Störung der chemischen Bedingungen gemacht werden. Um die Frage in dieser Richtung zu erörtern, mußten wir künstlich solche chemisch anomalen Bedingungen hervorrufen, die eine Bewegung der Lymphocyten zur Folge haben konnten. Wir stellten mit Placentarextrakt, Pepton, Lecithin und Weizengriesdecoct Versuche an; dabei bedienten wir uns der Methode Deetjens, indem wir in seinem Medium die Phosphate durch diese Ingredientien ersetzten.

Das in der Bakteriologie gebräuchliche Placentarextrakt

wurde von uns benutzt, weil es sich wie jedes Gewebeextrakt nicht indifferent zu den Zellen und den Geweben verhält. Wir fügten es dem Agar-Agar (1 p. c.) mit NaCl (0,6 p. c.) bei im Verhältnis von 1 : 10 (ungefähr). Die Resultate waren unbeständig, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Unbeständigkeit der Extraktmischung. Es gelang uns jedoch dabei die Bewegungen der Lymphocyten bei einer Temperatur von 37^0 und sogar 35^0 zu beobachten. Diese Bewegung ist ganz dieselbe wie nach einer Überwärmung. Die Leukocyten sterben dabei ab: ihr Protoplasma und Kern werden stark vakuolisiert, der ganze Körper scheint, infolge der Menge von Vakuolen, gequollen, die Konturen verschwimmen.

Weiter wurde Pepton angewandt und zwar aus folgendem Grunde: eine Injektion desselben in das Gefäßsystem hat eine Schwächung der Blutgerinnung zur Folge; es verhält sich also auch nicht indifferent zum Blute. Wir benutzten eine Konzentration von 1/4 p. c.—1 p. c. An und für sich rief das Pepton bei einer Temperatur von 38^0 keine Ortsveränderung der Lymphocyten hervor, es war jedoch eine lebhaftere Formveränderung an denselben bemerkbar. Eine Ortsveränderung trat bei verhältnismäßig geringer Temperaturveränderung (40^0—41^0) ein, obwohl sie nicht so lebhaft war, wie bei der Benutzung des Placentarextrakts.

Lecithin wandten wir an, weil es überhaupt eine große Rolle im Leben der Zellen spielt und die Eigenschaft besitzt, die Lebenstätigkeit der Gewebe zu erhöhen. Da aber keine Resultate erzielt wurden, so wollen wir darüber nicht weiter reden.

Die am meisten constanten Resultate, freilich unter Mitwirkung etwas erhöhter Temperatur, erhielten wir durch Hinzufügung von Weizengriesdecoct zum Agar; demselben wird bei Injektion in die serösen Höhlen, wie bekannt, ein positiver chemotaktischer Einfluß auf die Leukocyten des Blutes zugeschrieben. Wir bedienten uns seiner in folgender Weise: Wir kochten Agar (1 p. c.) mit Weizengries (1 p. c.) und fügten dem Filtrat NaCl (0,6 p. c.) bei. Die Bewegung, welche wir bei Anwendung von Weizengries und gleichzeitiger Temperaturerhöhung (bis 40^0—41^0) beobachten, ist weniger intensiv, als beim Überwärmen.

Obwohl die angeführten Untersuchungen gering an Zahl und lückenhaft sind, so geben sie uns doch einige Möglichkeit, die Bewegungserscheinungen der Lymphocyten zu beurteilen. Wir sehen, daß sowohl bei starker Störung der Temperaturbedingungen, als auch bei chemischen Einwirkungen der Untergang der Leukocyten schneller eintritt, und daß die Lymphocyten dabei eine unter annähernd normalen Bedingungen ihnen nicht eigene Beweglichkeit zu entfalten beginnen.

Um eine mehr zusammenhängende Vorstellung über die von uns beobachteten Erscheinungen zu erhalten, wenden wir uns jetzt zur Physiologie der amoeboiden Bewegung.[1])

Daß die Erscheinungen der amoeboiden Bewegung nicht etwas Spezifisches für lebende Organismen darstellen, beweisen die Experimente von Gad, Quincke, Rhumbler und Bern-

[1]) Von den bestehenden Theorien über die amoeboide Bewegung muß man als die allgemein anerkannte diejenige betrachten, welche eine Erklärung der Bewegung in der Veränderung der Oberflächenspannung sieht. An der Aufstellung dieser Theorie nehmen sowohl Physiologen als auch Physiker teil. Wenn auch bis jetzt noch Erwiderungen von Seiten der Anhänger der Hofmeister-Engelmannschen Inotagmen erscheinen, so sind dieselben unwesentlich und fallen an und für sich bei näherer Bekanntschaft mit den Befunden der Physik weg, obgleich sie zuweilen auf Grund derselben physischen Formeln aufgebaut sind. Wollen wir ein Beispiel anführen: Als einen triftigen Beweis gegen den flüssigen Zustand des Protoplasmas und folglich auch gegen die Bedeutung der Oberflächenspannung für seine Bewegung, könnte man die von Karpow angeführte Meinung vorbringen, daß auf Grund des bekannten physikalischen Gesetzes ein dünner und langer Cylinder von Flüssigkeit nicht existieren kann, da er bei einer Höhe, welche den Diameter des Querschnitts π mal übersteigt, unerläßlich in Tropfen zerfallen muß; indessen kann man bei einigen Protozoen dünne fadenähnliche Pseudopodien beobachten. Die Haltlosigkeit dieses Beweises resultiert jedoch aus der Arbeit des Physikers van der Mensbrugghe, in welcher derselbe unter anderem die Bedingungen klarlegt, in denen die Strahlen einer Flüssigkeit in einer anderen Flüssigkeit fortbestehen können, ohne in Tropfen zu zerfallen. Es ist hier nicht am Platze, in eine genaue Kritik der hierher gehörigen Arbeiten einzugehen; wir beschränken uns blos auf die Namen der Autoren: Hofmeister, Engelmann, Schenk, Karpow einerseits und Gad, Quincke, Verworn, Bernstein, Rhumbler und van der Mensbrugghe andererseits.

stein. Gad und später Quincke erzielten Erscheinungen, welche an das Aussenden von Pseudopodien bei den Protozoen sehr erinnerten, indem sie fettsäurehaltige Öltropfen in eine alkalische Lösung einbrachten. Bernstein beobachtete chemotaktische Erscheinungen an einem Quecksilbertropfen in Schwefelsäurelösung beim Versenken eines Kristalls von Kal. bichrom. in dasselbe Gefäß. Rhumbler endlich ließ Öltropfen in mit chemotaktisch auf sie wirkenden Flüssigkeiten (Nelkenöl, Chloroform, Ätzalkali) angefüllte Kapillarröhrchen eindringen. Alle diese Erscheinungen erklären sich durch die ungleichmäßige Abnahme der Oberflächenspannung. In diesen Versuchen ist die Veränderung der Oberflächenspannung das Resultat einer chemischen Einwirkung des umgebenden Mediums; andererseits beweisen die Vivisektionsversuche Verworns, welche er an einzelligen Organismen anstellte, daß die Veränderung der Oberflächenspannung auch von der Tätigkeit des Kerns abhängen kann; dabei arbeitet der Kern gewisse „Kernsubstanzen“ aus und übergibt sie dem Protoplasma; diese Substanzen nun erhöhen die Oberflächenspannung. Diese Versuche zusammen mit den Versuchen Kühnes zeigen, daß die Abnahme der Oberflächenspannung an den einzelligen Organismen infolge einer chemischen Einwirkung auf die „Kernsubstanzen“ von Seiten des umgebenden Mediums erfolgt. Wenn wir in Betracht ziehen, daß wir mit dem Begriff „Kernsubstanzen“ verschiedene Substanzen bezeichnen, deren Entstehung mit Kerntätigkeit verbunden ist, so können wir aus einem Vergleich der Versuche folgenden Schluß ziehen: der Kern scheidet in das Protoplasma Substanzen aus, welche durch Vergrößerung der gegenseitigen Anziehungskraft der Protoplasmamoleküle die Oberflächenspannung vergrößern. Diese Substanzen kann man als „die Kernsubstanzen I. Kategorie“ bezeichnen. Im Protoplasma werden diese Substanzen infolge weiterer Reaktionen zu „Kernsubstanzen II. Kategorie“ verarbeitet; zwischen letzteren und dem sie umgebenden Medium besteht eine Affinität, die eine Verminderung der Oberflächenspannung zur Folge hat. Gleichzeitig mit diesen Desassimilationsprozessen, welche Energie ausscheiden, finden in der Zelle auch Assimilationsprozesse statt, wodurch die Möglichkeit des vitalen Gleichgewichts bedingt wird. Es ist also

die zur Ortsveränderung führende Änderung der Oberflächenspannung das Resultat eines Stoffwechsels zwischen Protoplasma und Kern einerseits und zwischen Protoplasma und dem umgebenden Medium andererseits. Der Unterschied zwischen der Intensität der Protoplasmatätigkeit und der des Kerns bedingt auch die Verschiedenheit des äußern Effekts. Nehmen wir, um die Differenz klar zu legen, zwei Extreme: einen kleinen resp. schwach funktionierenden Kern bei reichlichem resp. stark funktionierendem Protoplasma und das ganz entgegengesetzte Verhältnis. Im ersten Falle sehen wir: der Kern scheidet nur wenige die Oberflächenspannung erhöhende Substanzen aus, daher entsteht eine Abschwächung der Kontraktionsphase; dieselbe präsentiert sich derart, daß die Zelle keine Zeit zur Kontraktion findet, sich bedeutend in die Länge zieht oder gleichzeitig mehrere Ausläufer aufweist. Die spärlich ausgeschiedenen „Kernsubstanzen I. Kategorie“ verwandeln sich schnell in „Kernsubstanzen II. Kategorie“ und bedingen eine Verminderung der Oberflächenspannung — eine energische Bewegung. Die Anzeichen einer funktionellen Schwäche des Kern bei noch kräftigem Protoplasma sind also: energische Bewegung und gleichzeitig geschwächte Kontraktionsphase. Im entgegengesetzten Falle haben wir: eine zu große Menge „der Kernsubstanzen I. Kategorie“. Für eine bedeutende Veränderung der Oberflächenspannung ist eine viel energischere Umarbeitung „der Kernsubstanzen I. Kategorie“ zu „Kernsubstanzen II. Kategorie“ erforderlich, was jedoch infolge des schwach funktionierenden Protoplasmas nicht zustande kommen kann. Das Resultat ist die Unmöglichkeit einer Ortsveränderung oder eine nur schwache Formveränderung.

Jetzt wollen wir vom Standpunkt obiger Auseinandersetzungen die uns interessierende Frage der Bewegung der Lymphocyten betrachten. Wir sehen, daß im Falle, da die großen Leukocyten mit reichlichem Protoplasma sich energisch bewegen und beide Bewegungsphasen sich im Gleichgewicht befinden, die Lymphocyten unbeweglich bleiben. Umgekehrt, wenn die Kerntätigkeit geschwächt ist, was bei den Leukocyten an der Schwächung der Kontraktionsphase wahrzunehmen ist, — wird auch an den Lymphocyten eine Bewegung deutlich.

Wenn wir uns nun mit der Erklärung dieser Erscheinungen befassen, so sehen wir, daß die Lymphocyten als Zellen mit relativ größerem Kern und äußerst geringer Menge Protoplasma eine Verminderung der Erschlaffungsphase aufweisen müssen; ihre Oberflächenspannung ist immer zu groß, da die Ausscheidung „der Kernsubstanzen I. Kategorie“ mächtig, jedoch die Umwandlung derselben in „Kernsubstanzen II. Kategorie“ infolge des schwach funktionierenden Protoplasmas, gering ist. Bei geschwächter Kerntätigkeit (aus welchem Grunde es auch sei) müssen die Erscheinungen insofern sich verändern, daß die Menge „der Kernsubstanzen I. Kategorie“ kleiner wird und gleichzeitig die Möglichkeit einer Bewegung eintritt, wie wir es auch in Wirklichkeit beobachten. Daß wir es hier mit einer Schwächung der Kernfunktion zu tun haben, ist nicht nur aus den parallelen Beobachtungen an den Leukocyten zu ersehen, sondern findet seine Erklärung auch darin, daß bei wiederholten Wärmeerhöhungen die Bewegung der Lymphocyten jedesmal schon bei geringerer Temperatur beginnt. Diese Tatsache ist von der größten Wichtigkeit für die Frage der Vitalität der Bewegungserscheinungen an den Lymphocyten. Tatsächlich, physiologisch betrachtet, steht sie im vollen Gegensatz zu den Gesetzen der Ermattung und Erschöpfung; im genannten Falle findet sie jedoch eine einfache Erklärung darin, daß der ermattete Kern bei jeder neuen schädlichen Einwirkung immer mehr und mehr geschwächt wird.

Wenn wir nun die beobachteten Erscheinungen zusammenfassen und auf Grund der physiologischen Befunde beurteilen, so können wir behaupten, daß die Lymphocyten infolge der Quantitätsdifferenz des Protoplasmas und Kerns zu keiner Bewegung fähig sind, und daß die Bewegung, welche sie beim Untergang der Zelle mit vorausgegangenem Absterben des Kerns aufweisen, nur einer nekrobiotischen Bewegung der kernlosen Protoplasmafragmente gleichzustellen ist.

Wollen wir das über die Lymphocytenbewegung in einem Bluttropfen Erwähnte resümieren: so besitzen die Lymphocyten des menschlichen Blutes die Fähigkeit, eine amoeboide Ortsveränderung einzugehen, jedoch nur eine potentielle; dieselbe verwandelt sich nur dann in eine kinetische, wenn die Lebens-

tätigkeit der Zelle anomalen Verhältnissen anheimfällt, die überhaupt ungünstig auf das Leben der Zellen wirken — so bei der Verstärkung der Bewegungsfunktion der Zellen, welche sich im Zustande der Nekrobiose befinden.

Wenn wir die Ausschließlichkeit der für diese Ortsveränderung notwendigen Bedingungen, den deutlichen und schnellen Untergang der Leukocyten dabei und die Eigenheiten in der Bewegung der Lymphocyten, welche den Gesetzen der Ermattung und Erschöpfung widersprechen, in Betracht ziehen, so sind wir berechtigt, die durch eine amoeboide Bewegung erfolgende Ortsveränderung der Lymphocyten ihrem Wesen nach wohl als physiologische, jedoch außerhalb der gesetzlichen Grenzen einer physiologischen Tätigkeit zu beobachtende, hinzustellen. Wenn die Zelle unter solchen Verhältnissen uns eine ihrer Lebensfunktionen wahrnehmen läßt, so kann diese Erscheinung doch nicht als Ausdruck einer normalen Lebenstätigkeit betrachtet werden; deshalb muß diese Frage, solange die Bewegung der Lymphocyten in normalen Lebensverhältnissen durch direkte Beobachtungen nicht bewiesen ist, negativ beantwortet werden.

In demselben Sinne müssen wir uns auch hinsichtlich der Emigration der Lymphocyten aus den Gefäßen bei Entzündungsprozessen aussprechen, da die Literatur keine direkten Beweise für eine solche enthält; die Beobachtungen aber, welche einige Forscher für die positive Lösung dieser Frage vorbringen, besitzen eine so wenig feste Grundlage, daß sie mit gleichem Erfolg als Argument für die entgegengesetzte Anschauung benutzt werden können.

Literatur.

1. Bernstein, Pflügers Arch. Bd. 80, 1900.
2. Deetjen, dieses Arch. Bd. 164, 1901.
3. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie.
4. Engelmann, Hermanns Handbuch d. Physiologie Bd. I, 1879.
5. Gad, Du Bois-Reymonds Arch. f. Physiologie 1878.
6. Hayem, Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris, 1889.
7. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschrift 1901, No. 40.
8. Hofmeister, nach Karpow cit.
9. Jolly, Archives de médecine experimentale et d'anatomie pathologique. 1903.

10. Karpow, Berichte d. Landwirt. Inst. zu Moskau Bd. I, 1900.
11. Löwit, Ergebn. d. allg. Path. Lubarsch VII. Jahrg., 1900.
12. Maximow, Zieglers Beitr. z. path. Anatomie u. z. allg. Pathol. Fünftes Supplementheft 1902.
13. van der Mensbrugghe, Physikalische Zeitschrift 1900, No. 3, Heydweilers Ref.
14. Neumann, Berl. klin. Wochenschrift 1878, No. 41.
15. Quincke, Sitzungsb. d. Kgl. Akad. d. Wiss. zu Berlin Bd. 34, 1888.
16. Rieder, Beiträge z. Kenntnis d. Leukocytose. Leipzig, 1892.
17. Rhumbler, Physikalische Zeitschr. I. Jahrg. 1900.
18. Schenk, Pflügers Arch. Bd. 66, 1897.
19. Schultze, Arch. für Micr. Anat. Bd. I, 1865.
20. Verworn, Allg. Physiologie.
21. Wlassow und Sepp, Centralbl. f. allg. Path. und Pathol. Anatomie VIII. Bd., No. 12, 1902.
22. Wolff, Berlin. klin. Wochenschrift 1901, No. 52.

X.

Zur Frage der normalen und pathologischen Histologie der Gallenkapillaren in Verbindung mit der Lehre von der Pathogenese des Ikterus.

(Aus der Prosektur des Nikolai-Stadtkrankenhauses zu Rostow a. Don.)

Von

Prosektor S. Abramow und stud. med. A. Samoilowicz.

Ins Deutsche übersetzt von Dr. med. A. von Kraut.

(Hierzu Taf. IV, V u. VI.)

Bis zur letzten Zeit war über den feineren Bau und über die pathologischen Veränderungen der Gallenkapillaren verhältnismäßig wenig bekannt, weil es keine gute Methode für eine elektive Färbung derselben gab. Mangels dieser Kenntnisse hatten die Forscher auch keine klaren Vorstellungen, die sich auf feste histologische Fakta stützen konnten, davon, auf welche Weise die Galle beim Ikterus, aus den von der Natur vorgesehenen Behältern und Wegen in den Kreislauf gelangt. Die bisherigen Kenntnisse stützten sich hauptsächlich auf experimentelle Injektionen der Gallenwege und physiologische Versuche mit Unterbindung des duct. choledochus und thoracicus.

In den letzten Jahren wurden nun einige neue Methoden zur elektiven Färbung der Gallenkapillaren veröffentlicht, und es erschienen Arbeiten, deren Autoren auf Grundlage dieser Methoden ausführlich den feineren Bau der Gallenkapillaren und ihre pathologischen Veränderungen beschreiben und Schlußfolgerungen auf die Pathogenese des Ikterus ziehen, die sich auf genaue histologische Daten stützen. Der derzeitige Stand der Frage veranlaßt uns, an die Bearbeitung unserer Fälle zu schreiten, in der Hoffnung, zu irgend welchen positiven Resultaten in bezug auf die uns interessierenden Fragen zu gelangen.

Kurzer Überblick der derzeitigen Literatur.

Bevor wir an die Pathogenese des Ikterus gehen, versuchen wir, so kurz wie möglich, einen Überblick über die derzeitige Literatur der Histologie der normalen Leber zu geben, hauptsächlich in bezug auf die Struktur, Richtung und Verteilung der Gallenkapillaren. Wie bekannt, verlaufen die größeren Gallengänge im interlobulären Bindegewebe. Sie sind ausgekleidet mit Cylinderepithel, welches einen cuticulären Saum besitzt, der sich ununterbrochen von einer Zelle zur andern fortsetzt und in Form einer Röhre das Lumen des Gallenganges bekleidet. Eppinger[1]) gelang es in einer Serie von Schnitten, die er nach eigener Methode färbte, den Übergang eines Gallenganges in eine Kapillare zu verfolgen. Je näher ein Gallengang an einen Acinus rückt, umso niedriger wird sein Epithel, jedoch immer den cuticulären Saum behaltend, um beim Acinus angelangt, in ein cubisches überzugehen. Hier teilt sich der Gallengang T-förmig, je einen Zweig zwei benachbarten Leberbalken abgebend. An der Teilungsstelle befindet sich gewöhnlich eine blasige Erweiterung, (ampulla) mit cuticulärem Saume ausgekleidet. An dieser Stelle verwandelt sich der Gallengang in die Kapillare. Er verliert seine Zellumkleidung, deren letzte Zellen sich dicht an die Leberzellen anlegen, während der cuticuläre Saum in Form einer dünnen Röhre in den Leberbalken übergeht und längs seiner Axe, zwischen zwei Reihen Leberzellen hinzieht. Auf diese Weise entsteht eine Gallenkapillare. Eppinger ist der Überzeugung, daß diese Kapillaren nichts

[1]) Zieglers Beitr. Bd. 31.

anderes vorstellen, als Röhrchen, gebildet durch den Cuticulärsaum der Leberzellen, der ununterbrochen von einer Zelle auf die andere übergeht und die unmittelbare Fortsetzung des cuticulären Saumes des Gallenganges bildet. Auf den Präparaten, die nach der Methode von Eppinger gefärbt sind, stellen sich die Gallenkapillaren stets doppelt konturiert dar, mit einer gut gefärbten Wand, für die der Autor eine gewisse Selbstständigkeit in bezug auf die Leberzelle annimmt. Im Leberläppchen selbst verbreiten sich die Gallenkapillaren, nach Ansicht Eppingers, in folgender Weise: In der Axe jedes Balkens, die gewöhnlich durch zwei Reihen von Zellen gebildet wird, zwischen den einander berührenden Zellenoberflächen, zieht, sich zickzackförmig windend, die lange trabeculäre Gallenkapillare hin. Parallel ihr, zu beiden Seiten der Leberbalken, ziehen die Blutkapillaren hin, getrennt von der Gallenkapillare durch eine Reihe von Leberzellen, und dadurch nirgends einander berührend. Dort, wo einzelne Trabekel einander kreuzen, anastomosieren die trabeculären Kapillaren miteinander. Von der trabeculären Gallenkapillare ziehen beiderseits rechtwinklig, kurze „intercelluläre" Kapillaren ab. Sie liegen zwischen je zwei Leberzellen. Eppinger und ebenso Retzius,[1]) Kölliker[2]) und andere behaupten, daß diese letzteren untereinander nicht anastomosieren, und in einer normalen Leber, den Gefäßrand des Bälkchens nicht erreichend, in einer gewissen Entfernung von der Blutkapillare blind endigen. Letzterer Ansicht widersprechen die Untersuchungen von Browicz.[3]) Dieser Autor behauptet, auf Grundlage seiner Präparate, die er mit dem Gefriermikrotom herstellt und mit Hämatoxilin und Eosin, und auch nach van Gieson färbt, als Regel, daß die intercellulären Gallenkapillaren die Blutkapillaren erreichen und sie sogar eine Strecke lang begleiten, indem sie sich zwischen deren Wandung und dem Leberbälkchen hinziehen.

Jagič[4]) kommt auf Grund seiner Untersuchungen über

1) Müllers Archiv 1849 (zitiert nach Jagič pag. 304).
2) Handbuch der Gewebelehre 1899 (zitiert nach Jagič pag. 304).
3) Anzeiger d. Akad. d. Wissenschaften zu Krakau 1900 (zitiert nach Centrlbltt. f. pathol. Anat. u. allgem. Path. Bd. XII pag. 175).
4) Zieglers Beitr. Bd. 32.

normale Kaninchenleber mit Hülfe der Weigertschen Neurogliamethode zu etwas anderen Ansichten über die Verteilung der Gallenkapillaren. Er nimmt an, daß die Leberzellen von allen Seiten von Gallenkapillaren umgeben sind, die mannigfach untereinander anastomosieren und ein Netz von polygonalen Schlingen bilden, deren Form und Größe den Konturen einer Leberzelle entsprechen. Auf diese Weise macht der Autor keinen Unterschied zwischen den trabeculären und intercellulären Kapillaren. Das von ihm beschriebene Gallenkapillarennetz begegnet jedoch niemals den Blutkapillaren, sondern liegt stets höher oder tiefer. Was den Bau der Gallenkapillarwand anbetrifft, so äußert Jagič Ansichten, die analog denen von Eppinger sind, d. h. daß die Wand der Gallenkapillare von dem cuticulären Saum der Leberzellen gebildet wird, nur legt er ihrer Selbständigkeit weniger Wert bei. Analoge Ansichten teilen Eberth[1]) und Kölliker[2]). Was die Verteilung der Gallenkapillaren anbetrifft, so stimmen die Ansichten Herings[3]) mit den eben dargestellten Anschauungen Jagičs vollkommen überein.

Außer den trabeculären und intercellulären Gallenkapillaren, von denen bisher die Rede war, gibt es noch „intracelluläre", über deren Existenz allerdings die Meinungen der Autoren stark auseinandergehen. Eppinger nimmt an, daß von den trabeculären Gallenkapillaren, im Zwischenraume zwischen den intercellulären, 6—7 kleine Zweige in die Zellen hineintreten, wo sie bisweilen gablig sich teilen, bisweilen bis zum Kern vordringen und denselben halbkreisförmig umgeben. Eine direkte Verbindung derselben mit dem Kern konnte er nicht nachweisen, entgegengesetzt den Behauptungen von Browicz,[4]) der ihren Anfang zwischen den Chromatinfäden des Kernes sucht. Diese Fortsätze besitzen ebenso wie die übrigen Gallenkapillaren, nach Meinung Eppingers, ihre selbständigen Wände. Jagič gibt zu, daß in den Wänden der intercellulären Gallenkapillaren Poren vorhanden sind, die mit präformierten Gängen innerhalb

[1]) Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. III (zitiert nach Jagič p. 310).
[2]) l. c.
[3]) Wiener Sitzungsberichte 1866.
[4]) Berichte d. Akad. der Wissenschaften zu Krakau 1397 (zitiert nach Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. IX p. 270 u. dieses Arch. Bd. 168).

der Leberzellen kommunizieren, aber er bestreitet kategorisch das Vorhandensein einer selbständigen Wand in diesen Gängen. Arnold[1]) erkennt überhaupt keine intracellulären Gallengänge an und gibt nur Ausbuchtungen der Gallenkapillaren zu, die sich in Einbuchtungen der Zellen plazieren. Eine Reihe anderer Forscher (Browicz,[2]) Szubinsky,[3]) Nauwerk[4]) zeichnen das Bild einer Leberzelle bedeutend komplizierter. Sie nehmen in der Zelle zwei Systeme von Gängen an. Von ihnen steht das eine in Verbindung mit den Gallenkapillaren — das Sekretionssystem, das andere mit den Blutkapillaren — das Saftsystem. Beide Gangsysteme treten nicht miteinander in Verbindung. Auf diese Weise stellt die Leberzelle, nach Ansicht dieser Autoren, einen vollkommenen Organismus, mit komplizierten, verschiedenen Funktionen entsprechenden Gangsystemen dar. Die Existenz intracellulärer Gangsysteme, die mit den Blutkapillaren in Verbindung stehen, wird auch von Fraser[5]) bestätigt, der sie bei Injektion der Blutgefäße der Leber nachweisen konnte.

Keine geringe Bedeutung für die Pathogenese des Ikterus besitzt auch die Frage über die Existenz perivasculärer Lymphräume. Eine ganze Reihe von Autoren, wie Eppinger,[6]) Jagič,[7]) Minkowsky,[8]) Pick,[9]) Harley,[10]) Disse,[11]) Böhm und Davidoff,[12]) Szubinsky[13]) und andere behaupten ihr Vorhandensein, während Browicz[14]) eine diametral entgegengesetzte Meinung vertritt.

---

1) Dieses Arch. Bd. 166.
2) Dieses Arch. Bd. 168.
3) Ziegler Beiträge. Bd. 26.
4) Münch. med. Wochenschrift 1897 (zitiert nach Centrbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. VIII p. 491.
5) Zitiert nach Szubinsky.
6) l. c.
7) l. c.
8) Arch. f. experim. Path. u. Pharmac. Bd. 21 (zitiert nach Eppinger p. 257).
9) Wiener klin. Wochenschft. 1894 (zitiert nach Eppinger p. 257).
10) Zitiert nach Szubinsky.
11) Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 34 (zitiert nach Eppinger p. 240).
12) Lehrbuch d. Histologie d. Menschen. Wiesbaden 1895.
13) l. c.
14) Anzeiger d. Akad. d. Wissenschaften zu Krakau 1900 (zitiert nach Eppinger p. 265).

Den kurzen Überblick über die wichtigsten Arbeiten der letzten Jahre, betreffend die Histologie der Leber in bezug auf die Lehre vom Ikterus, beendend, gehen wir jetzt über zur Darlegung der Anschauungen verschiedener Autoren der letzten Jahre über die Pathogenese dieses Leidens selbst. Beim Lesen dieser Arbeiten fällt uns sofort in die Augen, daß die Widersprüche, die wir bei der Übersicht der Arbeiten über normale Histologie der Leber antrafen, auch eo ipso verschiedene Ansichten über den Ursprung des Ikterus veranlassen.

Eppinger[1]) beschreibt in seiner ersten Arbeit drei Fälle von Ikterus, der durch mechanische Behinderung des Gallenabflusses bedingt war und zwar nach Verlauf von 48 Stunden bis zu 6 Monaten. Auf Grund dieser Fälle kam er zu folgenden Schlußfolgerungen betreffend die Pathogenese des mechanisch bedingten Stauungsikterus. Bereits 48 Stunden nach Verschluß des duct. choledochus findet eine allgemeine Gallenstauung statt und zwar von der Stelle des Verschlusses bis hinauf zu den feinsten Verzweigungen der Gallenkapillaren. Die trabeculären Kapillaren dehnen sich aus, ihre gewöhnliche Schlängelung tritt deutlicher zutage und es bilden sich in ihnen Reihen von Varikositäten. Die intercellulären Kapillaren dehnen sich ebenfalls aus, strecken sich in die Länge und erreichen den Gefäßrand des Bälkchens. Ihre blinden Endigungen bersten und Galle ergießt sich in die perivasculären Räume. Die nächste Folge dieser Berstungen ist ein Auseinanderweichen benachbarter Leberzellen. Sodann, infolge der Verdauungsfähigkeit der Galle. nekrotisieren und zerfallen die Zellen in der Nähe dieser Berstungen. Bei längerer Dauer der Stauung gehen alle diese Erscheinungen weiter. Die Varikositäten der Kapillaren vergrößern sich und es vermehrt sich die Zahl der Berstungen mit konsekutiver Nekrose der Leberzellen. Wenn die Berstungen nahe aneinander gelegen sind, so fließen die nekrotischen Abschnitte zusammen und bilden große abgestorbene Heerde, die bisweilen ganze Leberläppchen einnehmen. In solchen Fällen rückt das interacinäre Bindegewebe, das die Acini umgibt, zusammen und macht den Eindruck eines gewucherten Binde-

[1]) l. c.

gewebes, während in der Tat eine solche Wucherung, selbst nach Verlauf von einigen Monaten, nicht statt hat.

In seiner zweiten Arbeit bearbeitet Eppinger[1]) die Pathogenese des Stauungs- und cyanotischen Ikterus, und ebenso des Ikterus bei der atrophischen Lebercirrhose. Alle diese Formen führt er zurück auf die verschiedenen Zustände des mechanischen Ikterus. So werden, nach seiner Meinung, die präkapillaren Gallengänge bei der Lebercirrhose durch das neugebildete Bindegewebe zusammengedrückt und in den Acini, die durch diese Gänge ihre Galle abgeben müssen, entwickeln sich dieselben Zustände wie beim mechanischen Stauungsikterus. Ein Unterschied besteht nur darin, daß beim Verschluß des duct. hepaticus oder choledochus die Erscheinung der Stauung sich über die ganze Leber verbreitet, während bei der Cirrhose einzelne Acini befallen sind. Den Ikterus bei Vergiftungen (toxischen I.) hält Eppinger ebenfalls für eine Art des mechanischen Stauungsikterus. Hier bilden das Hindernis für den freien Abfluß der Galle die von ihm beschriebenen Gallenthromben, die sich gewöhnlich an den Stellen der Kreuzung der trabeculären Gallenkapillaren oder an den Stellen des Überganges der Gallenkapillaren in die präkapillaren Gallengänge bilden. In den Bezirken des Acinus, die diesen thrombierten Gallenkapillaren entsprachen, fand Eppinger alle Erscheinungen der Gallenstauung. Die Ursache für die Thrombenbildung liegt nach seiner Meinung in einer Veränderung der chemischen Natur der Galle. Desgleichen fand Eppinger bei dem cyanotischen Ikterus, d. h. beim Ikterus, der im Stadium der Kompensationsstörung, bei Herzkranken und bei allgemeiner venöser Stauung, infolge von Lungenkrankheiten auftritt, ebenfalls in den Gallenkapillaren Thromben mit allen ihren Folgeerscheinungen.

Auf diese Weise bilden, nach Meinung Eppingers, die Grundlage der größten Mehrzahl aller Arten von Ikterus rein mechanische Ursachen: infolge dieses oder jenes Hindernisses am Abfluß der Galle erhöht sich der Druck in den Gallenkapillaren sehr bedeutend, ihre Endverästelungen — intercelluläre Kapillaren — verlängern sich, erreichen die perivas-

[1]) Zieglers Beitr. Bd. 33.

culären Räume und bersten zuletzt, und die in ihnen enthaltene Galle ergießt sich in die perivasculären Räume. Folglich ist der Weg, auf dem die Galle in den Organismus übertritt, das lymphatische System.

Jagič[1]) beschreibt drei Fälle von mechanischem Stauungsikterus und sechs Versuche von Unterbindung des duct. choledochus bei Kaninchen. 24 Stunden nach der Unterbindung erwiesen sich die Gallenkapillaren leer und kollabiert. Diesen Umstand erklärt Jagič durch einen Choc der Leberzellen, hervorgerufen durch die Unterbindung. So daß nach seiner Meinung die Theorie Browicz, nach der die Ursache des Ikterus in einer Störung der Tätigkeit der Leberzellen zu suchen ist, in den Resultaten des Experimentes eine gewisse Bestätigung erfährt. In der weiteren Beschreibung seiner Versuche kommt Jagič zu Schlußfolgerungen, die in gewissem Grade analog denjenigen Eppingers sind, obgleich er das Bersten der Kapillaren beim Ikterus nicht für notwendig hält. Er nimmt an, daß bei einer gewissen Füllung der Kapillaren mit Galle die Leberzellen auseinander weichen und die Galle freien Zugang zum lymphatischen System erhält. Auf diese Weise legt er der Selbstständigkeit der Wand der Gallenkapillaren bedeutend weniger Gewicht bei, als Eppinger. Außerdem nimmt er, entgegengesetzt den Anschauungen des letzteren Forschers, beim Stauungsikterus eine Neubildung von Bindegewebe an. Den Ikterus bei der atrophischen Cirrhose ist Jagič geneigt dadurch zu erklären, daß bei diesem Leiden die Gallenkapillaren in der Peripherie der Acini von Bindegewebe umhüllt sind und wenn sie auch von demselben nicht zusammengedrückt werden, so ist dasselbe doch fester und weniger elastisch, als das Leberparenchym und dieser Umstand ist durchaus genügend, um eine Stauung in den Kapillaren hervorzurufen.

Das sind die Ansichten zweier neuester Autoren, die kein System von Saftkanälen in den Leberzellen anerkennen. Zu analogen Ansichten gelangte noch früher Harley[2]) auf Grund seiner Versuche über Injektionen der Gallengänge, wobei er eine Erweiterung der Gallenkapillaren, ein Auseinanderweichen der

[1]) l. c.

[2]) Zitiert nach Szubinsky.

Leberzellen und ein Vordringen der Injektionsmasse in die perivasculären lymphatischen Räume konstatieren konnte. Diese Befunde werden von Frey[1]) bestätigt. Diese Ergebnisse, d. h. der Übertritt der Galle in den Organismus auf dem Wege des lymphatischen Systems, finden auch Bestätigung in den physiologischen Experimenten Fleißls,[1]) bei gleichzeitiger Unterbindung des duct. choledochus und thoracicus. Zu denselben Resultaten gelangen auch Kuffart[1]) und Kunkel[1]) in ihren Arbeiten.

Einer durchaus anderen Meinung, in Hinsicht auf die Pathogenese des Ikterus, sind Nauwerk[2]) und Szubinsky[2]). Ausgehend von der Anschauung, daß zweierlei Kanalsysteme in der Leberzelle vorhanden sind, sind sie der Ansicht, daß bei Gallenstauung, infolge erhöhten Druckes, Galle innerhalb der Zelle in das Glycogensystem diffundiert und weiter in die Blutkapillaren, wobei die Zelle selbst zugrunde geht.

Auf diese Weise kann man alle aufgezählten Autoren in zwei Gruppen fassen. Die einen nehmen den Übertritt der Galle durch das lymphatische, die andern durch das Blutgefäß-System an. Alle räumen jedoch dem mechanischen Momente eine große Rolle ein.

Etwas isoliert steht Browicz.[3]) Er nimmt an, daß der Anfang des Ikterus in einer erhöhten Tätigkeit der Leberzellen zu suchen ist, die, infolge irgend einer Reizung, eine übergroße Menge von Nährmaterial in sich aufnehmen und in Galle verwandeln und dementsprechend auch eine gegen die Norm erhöhte Menge Galle ausscheiden. Dem mechanischen Momente mißt er nur eine sekundäre Bedeutung bei. Es verursacht, seiner Meinung nach, nur eine Zirkulationsstörung in dem Acinus. Der Weg, auf dem die Galle in den Organismus dringt, sind die Blutkapillaren innerhalb der Acini. Dieser Autor ist fast der einzige unter den neueren Forschern, der so wenig Gewicht auf das mechanische Moment bei der Entstehung des Ikterus legt. Wir sagen fast der einzige, weil wir, in der uns zugäng-

[1]) Zitiert nach Szubinsky.
[2]) l. c.
[3]) Wiener med. Wochenschft. 1900 (zitiert nach Centrbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XII p. 788).

lichen Literatur, noch zwei Hindeutungen auf die Bedeutung einer Störung der Tätigkeit der Leberzellen beim Entstehen des Ikterus, fanden, und zwar bei Gerhardt[1]) und teilweise auch bei Jagič[2]).

Eigene Untersuchungen.

Als Material für unsere Untersuchungen dienten zwölf Fälle verschiedener Formen von Ikterus aus der Sammlung des Prosektorats. Fixiert wurde in 10prozentiger Lösung von käuflichem Formalin, eingebettet in Colloidin und Paraffin. Der Einbettung in Paraffin, als mehr geeignet zum Studium feinerer Details, wurde der Vorzug gegeben. Die Schnitte, in einer Dicke von 15 μ bei Colloidin und 5 μ bei Paraffin wurden gefärbt mit Hämatein und Eosin und nach van Gieson. Als Spezialfärbungen auf Gallenkapillaren wurden die Methoden von Kockel[3]) und Eppinger verwandt. Beim Vergleiche dieser beiden Methoden können wir sagen, daß sie beide sehr schöne Resultate ergeben, und von der Methode Eppingers, daß sie geradezu eine glänzende genannt werden kann. Als einigermaßen unangenehme Komplikation erscheint bisweilen der Umstand, daß bei ihrer Verwendung, außer den Gallenkapillaren auch die Galle selbst schwarz gefärbt wird. Bei einer größeren Ansammlung von Pigment in den Zellen findet hierdurch eine Verdunkelung der Gallenkapillaren statt. In anderen Fällen dagegen kann diese Fähigkeit der Galle, nach Eppinger gefärbt zu werden, wie wir weiter unten sehen werden, gute Dienste leisten bei der Beurteilung des Wesens des Krankheitsprozesses. Bei der Methode von Kockel kommt diese Komplikation nicht vor, aber bei Anwendung letzterer Methode erhalten wir weniger glänzende Bilder und die Präparate verbleichen recht schnell. Wir bemerkten eine Abschwächung der Färbung bereits nach einem Monat. Im allgemeinen erscheint es uns äußerst wünschenswert, beide Methoden parallel anzuwenden, und da beide sich ergänzen, können sie dem Forscher bedeutende Dienste leisten. Hier können wir noch darauf hinweisen, daß die Bearbeitung der Stücke in toto mit der Beize, wie es Eppinger tut, wenigstens für Paraffinpräparate nicht durchaus notwendig ist. Wir bearbeiteten mit der Beize die von Paraffin befreiten und auf Deckgläschen geklebten Schnitte im Thermostatens bei 37 Grad, im Verlaufe von 1—3 Tagen und erhielten dabei ebenso glänzende Bilder wie bei der Bearbeitung der Stücke in toto. Bereits bei einer 24stündigen Einwirkung der Beize kann man gute Resultate mit der Färbung erzielen, aber sie werden noch besser bei noch längerer Einwirkung derselben. Bei einer solchen Modifikation der Methode dient uns ein und dasselbe Stück, in Paraffin gebettet, sowohl zur Darstellung der Präparate nach Eppinger,

[1]) Centralbl. für allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. VIII p. 596.
[2]) l. c.
[3]) Centralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. Bd. X.

als auch nach Kockel, was gewisse Vorteile besitzt und ganz bedeutend Zeit erspart.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Methode von Eppinger keine Garantie gegen das Verbleichen der Färbung liefert. Obgleich die Präparate, die nach dieser Methode gefärbt sind, nicht so schnell verbleichen wie die Kockelschen, so sind die Bilder bereits nach einigen Monaten lange nicht mehr so glänzend, wie die eben angefertigten Präparate. Diese Abschwächung in der Färbung wurde von uns, sowohl bei Schnittpräparaten als auch bei Stückfärbung beobachtet, wobei alle Angaben Eppingers von uns genau im Auge behalten wurden.

Dem Studium der Pathogenese des Ikterus schickten wir die Erforschung der normalen Histologie der Leber voran, und zwar an zwei Fällen von Leichenmaterial, von denen der eine an croupöser Pneumonie, der andere an Nierencirrhose zugrunde gegangen war. In beiden Fällen gelang es uns, perivasculäre Räume zu beobachten, sowohl an Hämatoxylin-Eosin-, wie auch an van Giesonschen Präparaten (auf letzteren deutlicher). Diese Räume waren im zweiten Falle, infolge eines vorhandenen Oedems des Gewebes, besser zu sehen. Bei der Betrachtung mit Immersionssystemen stellen sich dieselben als schmale Spalten, zwischen einerseits den Kapillaren und andererseits den Leberbälkchen dar. Selbständige Wände besitzen dieselben offenbar nicht und werden begrenzt, einerseits von den Leberzellen, andererseits von der eben erwähnten Kapillarwand, die sich als eine überaus dünne, leicht fibrilläre Platte darstellt. Eigenes Endothel gelang es in ihnen nicht nachzuweisen. Wenn eine Blutkapillare im Schnitte im Querdurchmesser erscheint, so gelingt es bisweilen, zu sehen, daß die Kapillarwand mit einem Teile ihres Umfanges an den Leberzellen anliegt, mit anderen Teilen von ihnen absteht (Fig. 1 Taf. IV). In einem solchen Falle erscheint der perivasculäre Raum halbmondförmig; solche Bilder finden sich am häufigsten. An anderen Stellen umgibt er das Gefäß ringförmig. Wenn die Kapillare im Schnitte in der Längsrichtung getroffen ist, so sieht man, daß ihre Wand im größten Teile ihres Verlaufes dem Leberbälkchen anliegt und nur stellenweise von ihm absteht, hier Spalten bildend. Das Vorhandensein von perivasculären Lymphräumen konnten wir zweifellos auch bei Fär-

bungen nach Eppinger und Kockel nachweisen, obgleich sie bei diesen Präparationen weniger deutlich hervortreten, als bei den van Giesonschen und den Hämatoxylin-Eosin-Präparaten.

Auf Präparaten, die nach Kockel und Eppinger gefärbt sind, treten die Gallenkapillaren deutlich als doppelt konturierte, hohle Röhrchen auf, mit dunkelblauen Wänden bei erster Form der Bearbeitung und schwarzen bei der zweiten. Ihre Lichtung zeigt nur äußerst geringe Schwankungen. Hier müssen wir erwähnen, daß die Gallenkapillaren doppelt konturiert in ihrem ganzen Verlaufe nur bei den Kockelschen Präparaten erscheinen. Bei Bearbeitung nach Eppinger erhält man folgende Bilder. Die Gallenkapillare erscheint auf einer gewissen Strecke als scharf doppelt konturierte hohle Röhrchens; hierauf verwandelt sich dieses Röhrchen plötzlich in einen dichten schwarzen Strang, wobei der Diameter der Kapillare sich nicht verengt, sondern derselbe bleibt; hierauf tritt wieder scharf die doppelte Kontur auf (Fig. 1a, Taf. IV). Diese Bilder sind wir geneigt dadurch zu erklären, daß nach Eppinger sich nicht bloß die Kapillarwand färbt, sondern auch Galle. Folglich erscheint die Gallenkapillare auf den Strecken doppelt kontouriert, wo sie leer ist, dagegen einfach konturiert dort, wo sie Galle enthält. Auf diese Weise glauben wir nicht zu irren, wenn wir sagen, daß bei beiderlei Art der Bearbeitung die Gallenkapillaren als hohle Röhrchen erscheinen, die selbständige Wandungen besitzen. Diese Röhrchen ziehen, zickzackförmig sich schlängelnd, in der Axe des Bälkchens hin, zwischen zwei Reihen von Zellen. An den Stellen, wo Kreuzungen der Bälkchen vorkommen, anastomosieren diese trabeculären Gallenkapillaren untereinander und bilden Erweiterungen (Ampullen), die von sternförmiger Gestalt sind, wenn die Anastomose zwischen mehreren Kapillaren statt hat.

Von den trabeculären Kapillaren gehen nach beiden Seiten die intercellulären Fortsätze ab, die nur äußerst selten den Gefäßrand des Bälkchens erreichen und gewöhnlich in einer gewissen Entfernung von den Blutkapillaren blind endigen (Fig. 1a, Taf. IV). Uns gelang es keinmal zu beobachten, daß sie, wie es Browicz behauptet, zwischen Blutkapillare und Leberzellen eindringen. Gleichfalls konnten wir niemals eine

Verästelung derselben wahrnehmen, oder aber eine Anastmose untereinander von intercellulären Kapillaren, die von ein und derselben trabeculären Kapillare abgehen. Wenn zwei trabeculäre Kapillaren nahe an einander herantreten, was an der Kreuzungsstelle mehrerer Leberbälkchen vorkommt, so kann ein intercellulärer Fortsatz der einen mit einem intercellulären Fortsatz einer anderen wohl anastomosieren. An solchen Stellen kann man einzelne Leberzellen gewahren, von allen Seiten umgeben von einer polygonalen Gallenkapillarschlinge, die eben von diesen Anastomosen gebildet wird. Aber wir wiederholen, das hat nur statt an Kreuzungsstellen der Leberbälkchen. Die größte Mehrzahl der Leberzellen sind nur von drei Seiten von Gallenkapillaren umgeben: auf der einen Seite von einer trabeculären und auf zwei seitlichen, und das auch nicht in der ganzen Ausdehnung, von intercellulären.

Auf Präparaten, die nach Eppinger gefärbt waren, gelang es uns, mit großer Deutlichkeit die intracellulären Fortsätze der Gallenkapillaren zu beobachten. Bei Anwendung der Methode von Kockel sind sie auch sichtbar, aber nicht so deutlich. Hierbei waren wir äußerst vorsichtig in der Entscheidung der Frage nach dem Vorhandensein solcher Gänge, und erlaubten uns nur in solchen Fällen positiv auszusprechen, wenn im Präparate sich eine Stelle vorfand, wo im Schnitt nur eine Schicht Zellen getroffen war, und wo wir eine intracelluläre Kapillare in derselben oder fast derselben Ebene mit dem Kerne liegen sahen. Zur Entscheidung der gegebenen Frage scheint es uns geboten, ausschließlich nur dünne Paraffinschnitte zu gebrauchen, da es bisweilen auf dickeren Celloidinschnitten äußerst schwer fällt, mit Bestimmtheit zu entscheiden, ob ein gegebener Fortsatz sich innerhalb der Zelle, oder auf ihrer Oberfläche befindet. Die von uns zweifellos konstatierten, innerhalb der Zellen gelegenen Gallenkapillaren, entspringen von den trabeculären, in den Zwischenräumen zwischen den intercellulären, und zwar in äußerst wechselnder Menge, bisweilen nur zu einer, bisweilen zu mehreren. Bisweilen zweigen sie sich auch von den Ampullen ab, an den Stellen der Trabekelkreuzung. Ihre Länge unterliegt großen Schwankungen.

Bisweilen erscheinen sie als kleine Einbuchtungen in den Zellleib, von einer Tiefe, die nicht größer ist, als die doppelte Dicke eines trabeculären Ganges beträgt. In anderen Fällen sind es längere, feine Röhrchen, die recht nahe an den Kern herantreten. Stets erscheinen sie doppelt konturiert, mit gut gefärbten Wänden, und enden stets blind in einer gewissen Entfernung vom Kerne (Fig. 1 Taf. IV). Von einer unmittelbaren Verbindung derselben mit dem Kerne kann auf Grundlage unserer Präparate keine Rede sein. Uns gelang es auch niemals, zu beobachten, daß dieselben in einer normalen Leber dicht an den Kern herantreten, oder ihn zirkulär umkreisten. Auch eine Verzweigung dieser intracellulären Kapillaren, oder aber eine Netzbildung derselben, gelang es uns niemals nachzuweisen.

Andere intracelluläre Bildungen und Gänge selbständiger Systeme, die mit den Blutkapillaren in Verbindung stehen, gelang es uns bei Präparaten, nach unserer Art bearbeitet, nicht nachzuweisen.

Zum Schluß müssen wir hinzufügen, daß beim Studium der Präparate einer normalen Leber, gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson, es nicht gelingt, den Bau und die Verteilung der Gallenkapillaren zu beurteilen, und umso weniger noch ihre intracellulären Abzweigungen, da sie bei dieser Färbung nicht zu sehen sind. Freilich, stellenweise treten zwischen den Zellen scharfe Streifen auf, die bisweilen sogar einen nicht deutlichen Doppelkontur aufweisen; aber dieselben für Gallenkapillaren zu erklären, kann man nur wagen, nachdem man Eppinger- und Kockelsche Präparate zur Genüge studiert hat, und noch jene glänzenden Bilder, welche sie bieten, vornehmlich die ersteren, in der Erinnerung haften.

Auf diese Weise die Beschreibung der Präparate der normalen Leber beschließend, gehen wir zu der Darlegung unserer pathologischen Fälle über.

Fall 1: Patientin M. J., 40 Jahre alt, wurde nachts vom 17. auf den 18. Mai 1903 in überaus schwerem Zustande in das Krankenhaus gebracht. Puls kaum zu fühlen. Die Sclerae, Hautdecken und sichtbaren Schleimhäute ikterisch gefärbt. — Klinische Diagnose nicht fixiert. Exitus morgens 18. Mai.

Sektion fand statt am 19. Mai, wobei folgendes konstatiert wurde: Leiche einer Frau von guter Statur und Ernährung. Die Haut, sichtbaren Schleimhäute und Skleren ikterisch gefärbt, die Muskulatur und Unterhautfettgewebe mäßig entwickelt.

Bauchhöhle. Die Leber von normaler Größe, ikterisch gefärbt. ihre Oberfläche glatt. Beim Einschnitt ergießt sich aus den Gallenkanälen eine reichliche Menge Galle. Die Gallenblase enthält eine mäßige Menge dicker, dunkler Galle und drei Cholesterinsteine von Erbsengröße. Zwei solche Steine, aber von bedeutend geringerer Größe finden sich im Duct. hepaticus, der leicht erweitert erscheint. Die Milz deutlich vergrößert, von weicher Konsistenz. Beim Durchschnitt erscheinen einige größere, keilförmige, anämische Infarkte und eine bedeutende Menge von miliaren, grauweißen, nekrotischen Herden. Die Nieren um ein Geringes verkleinert, ikterisch gefärbt. Die Kapsel läßt sich mit einer gewissen Mühe entfernen. Die Oberfläche feinkörnig. Die Rindensubstanz nicht bedeutend verschmälert. Die übrigen Organe der Bauchhöhle zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Die Schädel- und Brusthöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose: Typhus recurrens, Tumor lienis acutus, infarctus anaemici et nekroses miliares ejusdem. Cirrhosis renum laevis. Calculi vesicae felleae et ductus hepatici. Icterus.

Mikroskopische Untersuchung. Bei Untersuchung der Präparate, gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin und ebenfalls nach van Gieson, erschienen die Blutkapillaren ein wenig erweitert. Um die meisten derselben finden sich deutlich ausgeprägte, perivasculäre Räume, die bisweilen recht bedeutende Ausdehnung erlangen. Im Parenchym der Leber nicht besonders ausgesprochene trübe Schwellung. Das Zellplasma feinkörnig. Die Kerne in der größten Mehrzahl gut gefärbt, aber stellenweise verschleiert. Die Grenzen der Zellen scharf gezeichnet; die Zellen selbst liegen in der Mehrzahl eng aneinander, enthalten an der Peripherie der Acini gelbbraune Pigmentkörner. Hier kommen stellenweise kleine nekrotische Herde vor, die sich gewöhnlich auf einige nebeneinanderliegende Zellen erstrecken. In solchen Abschnitten färben sich die Zellkerne sehr schlecht oder gar nicht, und der Zellleib erscheint als formlose Scholle. An anderen Stellen erscheinen diese Nekrosen als amorphe Massen, aus denen Reste von Chromatinsubstanz hervortreten. Entwickelung von Bindegewebe läßt sich nirgends nachweisen. Die Lichtung der Gallengänge im Periportalgewebe ist sehr erweitert.

Bei Durchmusterung der Präparate, die nach Kockel und Eppinger gefärbt wurden, erscheinen die Gallenkapillaren stark erweitert, bedeutend mehr geschlängelt als in der Norm und ausgestattet mit varicösen Auftreibungen (Fig. 3 Taf. IV). Auf allen Präparaten erscheinen sie doppelt konturiert mit gut gefärbten Wänden. In den intercellulären Kapillaren sind die Erscheinungen der Stauung nicht minder deutlich ausgeprägt, die sind bedeutend länger als in der normalen Leber und an vielen Stellen deutlich geschlängelt (Fig. 2 und 3 Taf. IV). Häufig dringen sie bis zum Kerne vor und umringen denselben halbkreisförmig (Fig. 2 Taf. IV). Auf anderen Stellen enden sie als Vakuole, in einer gewissen Entfernung vom Kerne (Fig. 3 Taf. IV). Nicht selten enthalten sie eine Art varicöser Auftreibungen (Fig. 2, Taf. IV). Die intercellulären Kapillaren erscheinen bedeutend länger als in der Norm und erreichen überaus häufig den Gefäßrand des Bälkchens, sich mit dem Ende in die Höhlung des perivasculären Raumes erstreckend (Fig. 4 Taf. IV). An einzelnen Stellen erscheinen die Enden dieser ausgestreckten Kapillaren geplatzt und ihre Lichtung kommuniziert mit dem perivasculären Raume vermittelst einer trichterförmigen Öffnung (Fig. 5 und 6 Taf. IV). Hierbei ist die Kapillarwand nach außen umgebogen und ihr Ende ist häufig geschlängelt. An solchen Stellen erscheinen die an die Kapillaren grenzenden Leberzellen auseinandergerückt. An anderen Punkten zerreißen zu gleicher Zeit zwei intercellulare Kapillaren, die von einer trabeculären nach verschiedenen Seiten in gleicher Höhe auseinandergehen (Fig. 7 Taf. V). Auf diese Weise scheint auf den ersten Blick ein Querriß der trabecularen Kapillare vorzuliegen. Aber bei näherer Untersuchung gelingt es stets, die Überbleibsel der Wände der intercellulären Kapillare nachzuweisen und dadurch den wahren Charakter des Risses zu erkennen. Im allgemeinen kommen Berstungen im beschriebenen Falle nicht sehr häufig vor und dann hauptsächlich in der Peripherie der Acini. In nächster Nachbarschaft solcher Berstungen liegen gewöhnlich die oben beschriebenen, kleinen, nekrotischen Abschnitte. Dabei erscheinen bisweilen die an die nekrotischen Stellen grenzenden Gallenkapillaren, von der einen Seite eine

Strecke lang isoliert, während die andere Seite, wie in der Norm, den Leberzellen anliegt. In den Präparaten, die nach Eppinger gefärbt wurden, finden sich in der Nachbarschaft solcher Berstungen Anhäufungen von Pigmentkörnern, die intensiv schwarz gefärbt erscheinen. Diese Anhäufungen liegen sowohl in den nekrotischen Herden, als auch in den ihnen benachbarten Zellen.

Fall 2. Patient. J. R., 43 Jahre alt, trat am 26. Dez. 1902 in das Krankenhaus ein mit Klagen über Verstopfung und Schwäche. Allgemeine ikterische Färbung der Hautdecken. Die Leber vergrößert und auf Druck empfindlich, Temp. 36°. Ordinat.: Calomel.

Temperatur.

	morgens	abends	
27. XII.	37,5°	37,2°	
28. XII.	36,0°	36,3°	Nasenbluten, Stuhlgang. Tinct. Chinae comp. u. Coffein.
29. XII.	36,0°	36,5°	
30. XII.	36,0°	35,8°	
31. XII.	35,7°	35,6°	Puls 30 in der Minute.
1. I. 03.	35,6°	36,4°	Puls 30 in der Minute. Nasenbluten, Phantasiert und halluciniert. Im Harn Gallenfarbstoff.
2. I.	36,2°	36,6°	
3. I.	36,6°	36,1°	wird schwächer.
4. I.	35,2°	abends exit. durch Vergiftung mit Gallensäuren.	

Klinische Diagnose. Ikterus catarrhalis (gravis).

Die Sektion erfolgte am 5. Januar 1903, wobei folgendes gefunden wurde: Männlicher Leichnam von guter Entwicklung und Ernährung. Haut, sichtbare Schleimhäute und Skleren ikterich gefärbt. Gesicht und Unterextremitäten deutlich ödematös. Unterhautfettgewebe gut entwickelt, ebenso Musculatur und Skelet.

Bauchhöhle. In der Bauchhöhle finden sich reichlich drei Liter klarer, strohgelber Flüssigkeit. Leber leicht vergrößert, ikterisch gefärbt, Oberfläche glatt. Beim Durchschneiden entleert sich aus den größeren Blutgefäßen eine größere Blutmenge. Die Gallengänge sind überfüllt mit dunkler, dicker Galle. Die Gallenblase bedeutend ausgedehnt, enthält ebensolche Galle. Milz von normaler Größe, derb. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekel deutlich hervor. Von der Schnittfläche läßt sich eine bedeutende Menge Blut und nur eine geringe Menge Pulpa abschaben. Die Nieren sind bedeutend vergrößert, ikterisch gefärbt. Die Kapsel läßt sich leicht entfernen, die Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt hebt sich die Rindensubstanz scharf von der Marksubstanz ab. Die Rindensubstanz sehr verbreitert, deulich ödematös. Die Magenschleimhaut geschwollen, mit Schleim bedeckt, enthält eine bedeutende Zahl von

hämorrhagischen Erosionen. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarmes gleichfalls geschwollen, bedeckt mit dickem, klebrigem Schleime, enthält ebenfalls Erosionen. Bei Druck auf das Vatersche Divertikel entleert sich aus ihm ein großer, dicker Schleimpfropf. Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen nichts von der Norm abweichendes auf.

Brusthöhle. Die Lungen lassen sich frei herausnehmen, sind für Luft durchgängig. Rechter unterer Lappen hypostatisch. Vom Durchschnitt der Lungen läßt sich eine reichliche Menge klarer, schaumiger. hellrosafarbiger Flüssigbeit herausdrücken. Herz. Linker Ventrikel bedeutend vergrößert. Das Epicardium sklerosiert. Auf der vorderen Herzfläche an der Spitze findet sich eine Macula lactea von 3 cm im Durchmesser. Die Muskulatur ist derb, im linken Ventrikel deutlich verdickt. Die übrigen Organe der Brusthöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Schädelhöhle. Dura mater glänzend, silberweiß, feucht, gespannt. In den Sinus derselben findet sich eine kleine Blutmenge mit weißen Gerinnseln. Die Pia und Arachnoides blutreich, ödematös. Beim Durchschnitte treten aus den Hirnkapillaren Bluttropfen aus. Hirnsubstanz feucht. Die Ventrikel ausgedehnt, enthalten ungefähr 15 ccm durchsichtiger, strohgelber Flüssigkeit. Die Plexus sind blutreich.

Anatomische Diagnose. Nephritis parenchymatosa chronica. Hypertrophia cordis. Hyperaemia venosa et oedema meningum et cerebri, Tumor lienis chronicus. Erosiones hämorrhagicae ventriculi et duodeni. Gastritis et Duodenitis subacuta. Icterus katarrhalis.

Mikroskopische Untersuchung. Auf den mit Hämatoxylin und Eosin und nach van Gieson gefärbten Präparaten treten die perivasculären Räume sehr deutlich hervor. Sie sind bedeutend ausgedehnt und bei Querschnitten durch Blutkapillaren umgeben sie dieselben meist ringförmig. Die Grenzen der Leberzellen sind scharf ausgeprägt, aber die Mehrzahl der Bälkchen erscheinen in mehrere Teile zerfallen. In jedem Teile liegen die einzelnen Zellen dicht aneinander. Die im Fall 1 beschriebenen Nekrosen werden nicht nur in der Peripherie der Acini angetroffen, sondern auch im Innern derselben. Die Anzahl und Größe derselben ist bedeutend größer als in Fall 1. Die Mehrzahl erscheint als amorphe Masse ohne jegliche Andeutung von Kernsubstanz. Im Gebiet dieser Nekrosen und in ihrer Umgebung, stellenweise aber auch fern von ihnen, werden große Anhäufungen braunen Pigments angetroffen. Eine Entwicklung von Bindegewebe läßt sich nicht nachweisen. Die großen Gallengänge der Glissonschen Kapsel sind bedeutend erweitert.

Bei Färbung nach Eppinger und Kockel erwiesen sich dic Gallenkapillaren und die an ihren Kreuzungsstellen befindlichen Ampullen bedeutend mehr erweitert, als im Falle 1. Ihre varicösen Erweiterungen, die Verlängerung der inter- und intracellulären Fortsätze sind ebenfalls bedeutend schärfer ausgeprägt. Die in Fall 1 beschriebenen Berstungen derselben finden sich bedeutend häufiger. Im Gebiet der nekrotischen Abschnitte wird eine große Anzahl isolierter Kapillaren und Ampullen angetroffen. Bisweilen hat diese Isolierung nur auf einer Seite statt, und die andere liegt dicht den Leberzellen an, bisweilen ist sie allseitig und die Kapillare der Ampulle liegt gleichsam in einem leeren Raume (Fig. 8 Taf. V). In diesen Stellen werden zuweilen Überbleibsel der Wände von durchrissenen Gallenkapillaren angetroffen (Fig. 8 Taf. V). Stellenweise sind sie scharf gefärbt und sind als zerrissene Röhrchen zu sehen, stellenweise als blaß-konturierte, unterbrochene Streifen, die bedeutend dunkler als der allgemeine Ton gefärbt sind. In solchem Falle sind sie nicht immer leicht zu erkennen.

Fall 3. Patient P. R., 47 Jahre alt, trat in das Krankenhaus am 27. Juni 1903 mit Klagen über allgemeine Schwäche. Zunge trocken. Skleren ikterisch gefärbt. Milz läßt sich nicht durchfühlen. Leber ein wenig vergrößert, bei Druck nicht empfindlich. Schmerzen in den Gelenken.

Temperatur.

	morgens	abends	
27. VI.	37,6°	38,2°	Ordination Inf. Valerianae. u. Salipyrin.
28. VI.	37,0°	38,0°	
29. VI.	36,0°	38,0°	
30. VI.	37,0°	38,4°	Befinden nicht besser.

31. VI. Atmung erschwert, Bauch aufgetrieben, empfindlich. 4 Uhr Temperatur 40,8°. — Exitus.

Klinische Diagnose. Abcessus hepatis?

Die Sektion fand am 2. Juli statt, wobei folgendes gefunden wurde: Männlicher Leichnam von gracilem Körperbau; Haut, sichtbare Schleimhäute und Skleren stark ikterisch gefärbt. Unterhautfettgewebe und Muskulatur schwach, das Skelett normal entwickelt.

Bauchhöhle. Die Leber von normaler Größe, Oberfläche glatt, stark ikterisch gefärbt. Beim Einschnitt entleert sich aus den Gallengängen reichlich helle, flüssige Galle. Die Gallenblase stark ausgedehnt durch eine große Menge wässeriger Galle. Die Ductus cholodochus, hepaticus und cysticus sind stark ausgedehnt. Milz vergrößert, weich. Von

der Durchschnittsfläche läßt sich eine reichliche Menge Pulpa abschaben. Die Nieren ein wenig vergrößert, von weiß-grauer Farbe. Die Kapsel läßt sich leicht entfernen, die Oberfläche ist glatt. Auf dem Durchschnitt hebt sich die Rindensubstanz scharf von der Marksubstanz ab. Die Rindensubstanz leicht geschwollen. Die Dünndarmschleimhaut (im unteren Abschnitt), enthält eine bedeutende Menge stark hyperplastischer Peyerscher Haufen, von netzartigem Aussehen. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarmes geschwollen, enthält eine größere Anzahl vergrößerter Follikel, bedeckt von dickem, klebrigem Schleim. Die Ränder des Vaterschen Divertikels stark geschwollen, verengern seine Öffnung, sodaß beim Druck auf die Gallenblase nur mit Mühe Galle durchgedrückt wird. Die Mesenterialdrüsen vergrößert, auf dem Durchschnitt markig infiltriert. Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf, desgleichen die Brust- und Schädelorgane.

Anatomische Diagnose. Typhus abdominalis. Hyperplasis glandularum Peyeri. Hyperplasis medullaris glandularum mesar. Icterus catarrhalis.

Mikroskopische Untersuchung. Bei der Untersuchung von mit Hämatoxylin-Eosin und van Gieson gefärbten Präparaten, gelingt es selten, irgendwo regelrechte Bälkchen anzutreffen. Die Leberzellen sind von einander getrennt und liegen regellos durcheinander im ganzen Gesichtsfelde. Die Wände der Blutkapillaren sind an vielen Stellen auf dem ganzen Verlaufe isoliert von den Zellen, und die perivasculären Räume kommunizieren mit einem ganzen System von Gängen, das durch das Auseinanderrücken der Zellen entstanden ist. Im ganzen Felde der Leberacini liegen zerstreut recht bedeutende nekrotische Abschnitte, die aus amorphen Massen bestehen. Viele der isolierten Zellen erscheinen als formlose Schollen ohne Anzeichen von Kern. Ablagerungen von braunem Pigment erreichen recht bedeutende Ausdehnungen und nur selten trifft man eine Zelle ohne Pigmentkörner. Entwicklung von Bindegewebe innerhalb der Acini ist nicht nachzuweisen. Die Glissonsche Kapsel ist nicht verdickt. Die Lichtung der in ihr gelegenen Gallengänge ist sehr bedeutend erweitert.

Bei Untersuchung von Präparaten, die nach Kockel und Eppinger gefärbt sind, gelingt es fast garnicht, unverletzte Gallenkapillaren zu finden. Wenn sich irgendwo zwischen

zwei anliegenden Zellen ein deutlich doppelt-konturierter Gang erhalten hat, so wird sehr bald eine Seite desselben verschwinden, und weiter verfolgen läßt sich nur die andere Seite der Wand als feiner, schwarzer Streifen, der an drei bis vier aneinanderliegende Zellen grenzt. Dort, wo wir erwarten könnten, die abgerissene Wand zu sehen, liegen amorphe Zerfallsmassen, die allmählich zu erhaltenen Leberzellen hinüberführen (Fig. 9 Taf. V). An anderen Stellen sehen wir bisweilen eine Reihe von einigen aneinanderliegenden Leberzellen. Ihr Rand ist begrenzt von einem schmalen schwarzen Streifen, der buchtförmig zwischen die Zellen einbiegt, und nirgends sich absetzt oder unterbricht. Gegenüber diesem Streifen, in einer gewissen Entfernung von demselben, liegen isolierte Leberzellen mit schwach gefärbten Kernen. Der Rand dieser Zellen, der zum eben erwähnten schmalen Streifen gewendet ist, ist ausgestattet mit einem kaum sichtbaren, dünnen, schwarzen Saume (Fig. 9 Taf. V). So sehen die Überbleibsel der Gallenkapillaren an den Stellen aus, wo noch kleine Abschnitte von mehr oder weniger dicht aneinanderliegenden Leberzellen vorhanden sind. Aber, wie bereits oben gesagt, finden sich solche Abschnitte überaus selten. Dort, wo die Zellen durch große Zwischenräume vollkommen voneinander entfernt und regellos über das ganze Gesichtsfeld zerstreut sind, kann man die Überbleibsel der Gallenkapillaren nur bei einer gewissen Übung finden und sich in den von uns geschilderten Bildern zurecht finden. Sie erscheinen hier meist als feine, schwarze Säume, die die Zellen von einer oder von zwei, oder aber von drei Seiten begrenzen. In den nekrotischen Abschnitten lassen sich nirgends Überbleibsel von Gallenkapillaren nachweisen, weder als zerfallene Röhrchen, noch in Form von Streifen, wie es in Fall 2 vorkam. Auf den Eppingerschen Präparaten lassen sich fast in allen Zellen schwarze Pigmentkörner nachweisen.

Fall 4. Patient N. G., 65 Jahre alt, trat in das Krankenhaus am 7. April 1903 mit Klagen über Schmerzen im scrobiculum cordis und behindertes Schlucken. Selbst flüssige Nahrung passiert nur mit Mühe. Krank ist er schon lange. Temp. 36,6°. Ordination Coffeinum-natro-benzoic.

Der Kranke wird täglich schwächer, die Temperatur immer normal und am 26. Exitus.

Klinische Diagnose. Strictura oesophagi.

Die Sektion erfolgte am 27. April und ergab folgendes: Männlicher Leichnam von gracilem Körperbau, in der Ernährung stark herabgekommen. Die Haut, sichtbaren Schleimhäute und Skleren ikterisch gefärbt. Die linken Inguinaldrüsen sind in ein derbes Paket verwandelt, fest mit der Haut verwachsen. Ihre Schnittfläche von weißer Farbe, saftig, und von gleichmäßiger Konsistenz.

Brusthöhle. Die Lungen lassen sich leicht herausnehmen, die unteren Lappen hypostatisch, die Spitzen verdichtet. Die Peribronchialdrüsen stark vergrößert, ziemlich derb. Ihre Durchschnittfläche weiß, saftig, von gleichmäßiger Konsistenz. Auf dem Durchschnitt erweisen sich die Lungenspitzen als besät von grauweißen, käsigen Knoten, die um die kleinen Bronchien gelegen sind. Das Herz nicht groß, von brauner Farbe. Die Kranzgefäße geschlängelt, klaffen auf dem Durchschnitt. Das Epicard, Endocard und die Klappen weisen keine Abweichungen von der Norm auf. Aorta ist erweitert, ihre Intima ist bedeckt von zerfallenden atheromatösen Plättchen. In der Speiseröhre findet sich eine große, beim Zufühlen recht feste Geschwulst, die auf der Oberfläche zerfällt und die Lichtung der Speiseröhre bedeutend verengt. Die obere Grenze ist an der Bifurcation der Trachea, die untere erreicht fast den Magen. Die übrigen Organe weisen nichts von der Norm abweichendes auf.

Bauchhöhle. Die Leber ist stark vergrößert, von braungelber Farbe, ihre Oberfläche besät von weißen Knoten von Linsengröße bis zur Größe eines Apfels. Auf dem Durchschnitt enthält sie ebensolche Knoten. In den größeren findet sich centraler Zerfall. Aus durchschnittenen Blutgefäßen entleert sich eine größere Masse dicken, dunklen Blutes. Die Gallenblase enthält ein wenig dicke, dunkle Galle. Die Milz ist vergrößert, von derber Konsistenz. Ihre Kapsel stark verdickt, von grauweißer Farbe. Von der Schnittfläche läßt sich eine große Menge Blut abschaben. Die Trabekel treten stark hervor. Die Nieren sind von normaler Größe und fester Konsistenz. Die Kapsel läßt sich mit einiger Mühe entfernen. Die Oberfläche ist leicht körnig, die Venae stellatae treten scharf hervor. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rindensubstanz stark bluthaltig, leicht verschmälert. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Schädelhöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose, Cancer oesophagi, hepatis, glandularum peribronchialium et inguinalium, Tuberculosis pulmonum, Atrophia fusca myocardii, Induratio cyanotica renum et lienis. Icterus.

Die Mikroskopische Untersuchung von Leberstücken, die in einer gewissen Entfernung von größeren Krebsknoten entnommen wurden, an mit Hämatoxylin-Eosin und nach van

Gieson gefärbten Präparaten zeigt Folgendes: Auf einigen Präparaten liegen in der Glissonschen Kapsel kleine Knoten der Neubildung, die aus Cylinderzellen drüsigen Charakters bestehen. Wenn daneben ein Gallengang liegt, so erscheint derselbe zusammengedrückt, seine Lichtung verengt. Um solche Knoten ist die Glissonsche Kapsel gewöhnlich, auf eine gewisse Entfernung hin, verdickt, und die in ihr gelegenen Gallengänge ebenfalls zusammengedrückt. Auf verschiedenen Präparaten werden Acini von verschiedenem Aussehen angetroffen. Bei einigen von ihnen liegen die Leberzellen verhältnismäßig dicht aneinander, nekrotische Abschnitte werden äußerst selten angetroffen und erstrecken sich nur auf einzelne Zellen. Ablagerungen von braunem Pigment trifft man verhältnismäßig selten. Die Blutkapillaren sind erweitert und ihre perivasculären Räume sind gut sichtbar. In einer Reihe mit solchen verhältnismäßig gut erhaltenen Acini kommen wieder solche vor, in denen die Zellen von einander abstehen und regellos umherliegen. In letzterer Art von Acini werden größere nekrotische Abschnitte angetroffen. Viele Zellen in denselben erscheinen als formlose Schöllchen, ohne Kerne, oder mit Überbleibseln solcher versehen. Die braune Pigmentierung der Zellen ist stark ausgesprochen. Bisweilen erscheint die Glissonsche Kapsel in der Nähe gut erhaltener Acini gewöhnlich von der einen Seite verdickt. In ihr kann man stellenweise Gruppen von nekrotischen Leberzellen nachweisen. In einigen dieser letzteren finden sich Überbleibsel von Chromatinsubstanz.

Die Gallenkapillaren zeigen in beiden beschriebenen Arten von Acini verschiedene Veränderungen. In den Acini, die normale Lagerung der Zellen aufweisen, zeigen sie die Erscheinungen der Stauung: starke Schlängelung des Ganges, Erweiterung der Lichtung und Verlängerung der inter- und intracellulären Fortsätze. Risse finden sich nicht häufig und in der Form, wie sie in Fall 1 und 2 beschrieben sind. Andererseits sind in den Acini mit getrennten Zellen ganze Gallenkapillaren gar nicht zu sehen: In ihnen trifft man fast gar nicht auf Bilder, wie die im vorhergehenden Falle beschriebenen, wo sich die Wände längsgespaltener, trabeculärer Kapillaren in einer gewissen Ausdehnung als ununterbrochener

Streifen einer Reihe Zellen anlegen. Die größte Mehrzahl der Kapillaren ist quer und längs gerissen, und stellt sich dar als kurze, dünne Streifen von schwarzer oder dunkelblauer Farbe (je nach der Färbungsmethode des Präparats), die eng dem Zellrande anliegen. In den nekrotischen Abschnitten gelingt es garnicht, Überbleibsel von Kapillaren nachzuweisen.

Fall 5. Patient A. Sch., 70 Jahre alt, trat in das Krankenhaus am 15. April 1903 mit Klagen über allgemeine Schwäche. Einen Monat vorher hat er irgend eine fieberhafte Krankheit durchgemacht. Zunge trocken. In Herz und Lunge keine Abweichungen von der Norm nachzuweisen, Milz nicht vergrößert. Patient sehr schwach. Temperatur 37,8. Ordination Inf. Valerianae.

	Temperatur	
	morgens	abends
16. IV.	36,8	36,2
17. IV.	36,2	36,8

Die Schwäche nimmt zu, Herztöne kaum zu hören, Puls kaum zu fühlen.

18. IV. Exitus.

Klinische Diagnose: Typhus abdominalis. (?)

Sektion fand statt am 19. IV., wobei Folgendes gefunden wurde: Männlicher Leichnam, stark abgemagert, Leib leicht aufgetrieben. Haut, sichtbare Schleimhäute und Skleren stark ikterisch. Untere Extremitäten ödematös. Unterhautfettgewebe und Muskulatur schwach entwickelt.

Bauchhöhle. In der Peritonaealhöhle findet sich ungefähr 3 Liter klarer, strohgelber Flüssigkeit. Leber kleiner als normal, ikterisch, von sehr fester Konsistenz, Oberfläche stark körnig. Auf dem Durchschnitt erscheint sie aus kleinen Acini zu bestehen. die von einander durch Bindegewebe geschieden sind. Die Gallenblase enthält eine kleine Menge flüssiger Galle. Die Milz ist stark vergrößert von fester Konsistenz. Von ihrem Durchschnitt läßt sich eine bedeutende Menge Blut abschaben. Die Trabekel treten stark hervor. Die Nieren sind von normaler Größe und gelbbrauner Farbe. Die Kapsel entfernt sich leicht, die Oberfläche ist glatt. Auf dem Durchschnitt hebt sich die Rindensubstanz stark von der Marksubstanz ab. Die Dünndarmschleimhaut enthält eine große Menge hyperplastischer und teils ulcerierter Follikel. Die übrigen Organe der Bauchhohle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Brusthöhle. Die Lungen lassen sich leicht herausnehmen, sind lufthaltig. Das Herz in Hinsicht auf den linken Ventrikel hypertrophisch, ausgedehnt. Die Muskulatur lehmig. Das Endokard, die Klappen und das Epikard, sowie die übrigen Organe der Brusthöhle zeigen nichts von der Norm Abweichendes.

Die Schädelhöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose: Cirrhosis hepatis atrophicans. Hypertrophia et Dilatatio cordis, Tumor lienis chronicus. Enteritis follicularis chronica ulcerosa. Ascites. Anasarka. Icterus.

Mikroskopische Untersuchung von Leberpräparaten, gefärbt mit Haematoxylin-Eosin und nach van Gieson, ergibt folgendes: Die Glissonsche Kapsel ist stark verdickt, besteht aus Bindegewebe, das reich an zelligen Elementen ist. Die in ihr gelegenen Gallengänge haben stellenweise eine normale Lichtung, stellenweise sind sie stark verengt. Innerhalb der Acini Wucherungen von Bindegewebe nachzuweisen, gelingt fast niemals. Nur auf nach van Gieson gefärbten Präparaten kommt hier und da eine vereinzelte dünne Faser zwischen den Bälkchen vor, die rot gefärbt ist. An einzelnen Stellen in der Glissonschen Kapsel kommen atrophische Leberacini vor, die aus einem Dutzend Zellen bestehen und umgeben sind von einem dicken Ringe Bindegewebe. In solchen Acini sind die Zellen kleiner als normal, haben ihre charakteristische Form verloren und liegen regellos. Ihre Kerne färben sich in der Mehrzahl schlecht. Nach Aussehen und Lage der Zellen stellen die einzelnen Acini verschiedene Bilder vor. Neben Acini, die gut erhalten und nicht pigmentiert sind und in denen die Zellen eng aneinander liegen, finden sich wieder solche, in denen die Zellen weit voneinander entfernt liegen, teilweise nekrotisiert sind und sich als formlose, homogene, kernlose Schollen darstellen. Im Gebiete solcher Acini finden sich auch nekrotische Abschnitte, die bisweilen recht bedeutende Ausdehnung erreichen. In der ganzen Ausdehnung solcher Acini ist eine überreiche Menge brauner Pigmentkörner zerstreut. Acini von solchem Aussehen finden sich bedeutend häufiger als gut erhaltene. Die Blutkapillaren sind ausgedehnt, um die meisten derselben sind die perivasculären Räume gut zu sehen.

Bei Färbung der Präparate nach Kockel und Eppinger erwiesen sich in gut erhaltenen Acini die Gallenkapillaren fast normal. In einigen von ihnen kann man allerdings nicht sehr ausgesprochene Stauungserscheinungen nachweisen: eine leichte Erweiterung der Lichtung und eine unbedeutende Verlängerung der intercellulären Fortsätze. Berstungen lassen sich in ihnen

nicht nachweisen. In den Acini vom 2. Typus, die in den Präparaten weit häufiger angetroffen werden, sieht man selten eine intakte Kapillare. Die Mehrzahl derselben ist quer und längs zerrissen und zeigt sich als dünne, schwarze Streifen, die den Zellenrändern dicht anliegen. In Abschnitten, in denen sich eine Reihe von mehreren, mehr oder weniger dicht aneinanderliegenden Zellen erhalten hat, gehen diese Streifen ununterbrochen von einer Zelle auf eine andere über, ungefähr wie es auf Fig. 9, Taf. V, zu sehen ist. Ein solches Aussehen haben auch die Gallenkapillaren in den atrophischen Acini, die in das gewucherte Bindegewebe eingelagert sind. An wenigen Stellen, wo sich doppeltkonturierte, trabekuläre Kapillaren erhalten haben, zeigen sie starke Stauungserscheinungen — Erweiterungen der Lichtung und variköse Auftreibungen; ihre intercellulären Fortsätze sind verlängert; ihre Enden erscheinen an vielen Stellen geborsten und trichterförmig ausgebreitet. Die intracellulären Gänge sind auch verlängert, treten bis an den Kern und stellenweise umgeben sie letzteren halbzirkelförmig. Die nekrotischen Abschnitte und die einzelnen erhaltenen Zellen solcher Acini enthalten große Ansammlungen von intensiv schwarz gefärbten Körnern.

Fall 6. Patient 49 Jahre alt, kam am 31. Dezember 1902 in das Krankenhaus in äußerst schwachem Zustande. Ikterische Färbung des ganzen Körpers. Schmerzen im Leibe. Leber ein wenig vergrößert. Stuhl (flüssig) unter sich. Puls kaum zu fühlen. Temperatur 36,6. Ordination Tinct. Opii und Injektion von Ol. Camphor. 2. Januar 1903 Exitus.

Klinische Diagnose: Ikterus.

Sektion fand am 3. Januar statt und ergab folgendes: Männlicher Leichnam von mittlerer Statur. Haut, sichtbare Schleimhäute und Skleren ikterisch verfärbt. Unterhautfettgewebe und Muskulatur schwach entwickelt, Skelett normal entwickelt.

Bauchhöhle. Leber stark vergrößert, von gelbbrauner Farbe. Oberfläche glatt. Gallenblase ausgedehnt von flüssiger Galle mit Beimischung von Eiter. Beim Einschnitt in die Leber erweisen sich die größeren Gallengänge erweitert und angefüllt mit Eiter. Auf der ganzen Oberfläche des Durchschnittes finden sich dicht ausgestreut kleine, eben noch mit unbewaffnetem Auge wahrnehmbare, graugelbe, eitrige Knötchen. Milz leicht vergrößert. Von ihrem Durchschnitte läßt sich eine mäßige Menge Blut und Pulpa abschaben. Die Nieren leicht vergrößert, von grauweißer Farbe, ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen, die Oberfläche ist glatt. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rindensubstanz leicht geschwollen. Auf

der Schleimhaut des Magens, des Dünn- und Dickdarmes finden sich eine große Zahl hämorrhagischer Erosionen. Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Schädel- und Brusthöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose: Cholecystitis et Cholangitis purulenta. Degeneratio parenchymatosa renum Erosiones ventriculi et intestinorum haemorrhagicae. Icterus.

Die mikroskopische Untersuchung der Präparate, gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson, ergab folgendes: In der Glissonschen Kapsel findet sich eine große Menge bisweilen ausgedehnter Infiltrationen mit Eiterzellen. Diese Infiltrationen sind scharf begrenzt. In einigen derselben finden sich Überbleibsel von Gallengängen in Gestalt von gut erhaltenen Reihen Cylinderzellen, die in größeren oder kleineren Abschnitten einer Kreislinie liegen. In der Mehrzahl der eitrigen Infiltrationen findet sich aber keine Spur von Gallengängen. Im Gewebe der Glissonschen Kapsel ist Wucherung zu konstatieren. Sie ist verdickt und reich an zelligen Elementen. In den Acini sind die Leberbälkchen regelmäßig angeordnet. Die Zellen zeigen die Erscheinung der Eiweiß-Degeneration. Das Protoplasma derselben ist körnig, die Kerne erscheinen bisweilen verschwommen. Viele Zellen enthalten Körner von braunem Pigment. Nekrotische Abschnitte finden sich in den Acini nicht vor. Die Blutkapillaren sind ausgedehnt. Die perivasculären Räume sind nicht scharf ausgeprägt. Innerhalb der Acini gelingt es nicht, Wucherung von Bindegewebe nachzuweisen.

Bei spezieller Färbung der Gallenkapillaren erwies sich, daß ein Teil derselben normale Lichtung besitzt, während ein anderer Teil die Erscheinungen der Stauung aufweist: Erweiterung der Lichtung, varicöse Auftreibungen, starke Schlängelung und Verlängerung der intercellulären Fortsätze. Berstungen von Gefäßenden lassen sich nicht nachweisen. Aber dafür findet sich im gegebenen Falle eine Erscheinung, die wir in den vorhergehenden Fällen nicht antrafen. In vielen trabeculären Kapillaren, sowohl erweiterten, als auch von normaler Lichtung, kann man ein Verschwinden der Wand auf einer gewissen Strecke derselben beobachten, in der Art einer Usur (Fig. 10 Taf. V und 11, Taf. VI). Stellenweise findet sich eine deutlich

doppeltkonturierte Kapillare mit gut gefärbten Wänden. Hierbei wird eine Wand plötzlich unterbrochen auf einer beschränkten Strecke, und in derselben bildet sich gleichsam eine Lücke. An den Grenzen dieser Lücke hat die Wand eine ebensolche Dicke wie entfernter davon, nicht dicker und nicht dünner. Die übrige, gegenüberliegende Wand stellt sich in der ganzen Ausdehnung als gut erhalten vor, so daß wir es hier nicht mit einem queren oder schrägen Risse der Gallenkapillare zu tun haben, sondern nur mit dem Auftreten einer beschränkten Öffnung in der Wand derselben. Die Länge dieser Usuren ist keine große und übertrifft nie die Länge eines Zellenrandes. Gewöhnlich erstrecken sie sich auf die Hälfte und noch weniger derselben. Die Leberzellen, die an die Usuren grenzen, liegen dicht aneinander, sind nicht auseinandergeschoben und schließen auf Eppingerschen Präparaten größere oder geringere Ansammlungen von schwarzen Körnern ein.

Fall 7. Patientin, 55 Jahre alt, trat in das Krankenhaus am 22. März 1903 mit folgenden Erscheinungen ein: In der rechten Seite des Leibes, in der Gegend des Blinddarmes, fühlt man ein bedeutendes Infiltrat durch. Bei leichtem Druck empfindet Patientin den heftigsten Schmerz, sowohl in der Gegend des Infiltrates als auch im ganzen Leibe. Stuhl angehalten. Temperatur 36°. Puls schwach. Ordination Coffeinum-natrobenzoic. Tinct. Valer et Hoffmann aa. Am 23. März Exitus.

Klinische Diagnose. Para- et Perityphlitis.

Die Sektion fand statt am 24. März und wurde folgendes dabei gefunden: Weiblicher Leichnam von kräftigem Körperbau. Skleren und Hautdecken ikterisch gefärbt. Unterhautfettgewebe stark, Muskulatur mittelmäßig und Sklelett normal entwickelt.

Bauchhöhle. Leber stark vergrößert, ikterisch. Der rechte Lappen tritt in der vorderen Axillarlinie um 12 cm unter dem Rippenbogen hervor. Fast der ganze linke Lappen ist eingenommen von einer höckrigen, fluctuierenden Neubildung, die 18 cm im Durchmesser mißt. Beim Durchschneiden erweist sie sich als eine Echinokokkenblase, mit flüssigem Eiter angefüllt, eine Chitinhaut und Tochterblasen enthaltend. Die größeren Gallengange sind mit flüssigem Eiter angefüllt. Der Durchschnitt durch die Leber zeigt Muskatnußzeichnung und ist besät mit einer großen Menge von kleinen, graugelben Knötchen. Die Gallenblase ausgedehnt, enthält flüssige Galle mit bedeutender Beimengung von Eiter. Milz vergrößert, sehr weich, die Kapsel verdickt, von grauweißer Farbe. Von ihrem Durchschnitt läßt sich eine größere Menge Pulpa abschaben. Die Nieren stark vergrößert, von gelbbrauner Farbe. Ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen, die Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitte hebt sich

die Rindenschicht deutlich von der Markschicht ab. Die Rindenschicht stark verdickt, ödematös, sehr blutreich. Die Malpighischen Knäuel treten deutlich hervor. Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Brusthöhle. Die Lungen lassen sich frei herausnehmen, sind lufthaltig. Auf ihrem Durchschnitte tritt bei Druck eine bedeutende Menge schaumiger, klarer, rosafarbener Flüssigkeit aus. Das Herz von normaler Größe, gut kontrahiert. Das Epikard, die Klappen, Endokard und Kranzgefäße normal. Die Intima des Aortenbogens enthält kalkhaltige, atheromatöse Platten. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Schädelhöhle. Schädelknochen normal. Harte Hirnhaut leicht gespannt, von silberweißer Farbe, spiegelnd. Ihre Sinus enthalten flüssiges Blut und weiße Coagula. Weiche Hirnhaut und Arachnoides blutreich, ödematös. Hirnsubstanz blutreich, feucht. Die Hirnventrikel leicht ausgedehnt, enthalten zu je ca. 15 ccm klarer, strohgelber Flüssigkeit. Die Gefäßgeflechte blutreich, die Basalgefäße stark sklerosiert.

Anatomische Diagnose: Cholangitis, Cholecystitis purulenta. Echinokokkus hepatis, Tumor lienis acutus. Nephritis parenchymatosa acuta. Atheromatosis aortae. Oedema meningum et cerebri.

Mikroskopische Untersuchung. Präparate dem rechten Leberlappen entnommen und mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt, ergeben folgendes: Die Glissonsche Kapsel ist stark verdickt, reich an zelligen Elementen, und enthält bedeutende Ansammlungen von braunem Pigment. In ihr werden recht ansehnliche Infiltrate von eitrigen Elementen angetroffen. In einigen derselben kann man Überbleibsel von Gallengängen nachweisen. Die Wände der Gefäße, die durch die Glissonsche Kapsel treten, sind verdickt, und die Adventitia derselben eitrig infiltriert. Die Zentralvenen und Blutkapillaren stark erweitert. In der Peripherie der Acini sind die Bälkchen gut erhalten, ihre Zellen liegen größtenteils eng aneinander und zeigen die Erscheinungen der Eiweißdegeneration. Nicht selten trifft man auch Abschnitte, in denen die Zellen voneinander abstehen. In den zentralen Abschnitten sind die Zellen stark atrophiert und voneinander getrennt. An manchen Stellen sind ganze Abschnitte von Bälkchen zugrunde gegangen, so daß die Blutkapillaren nicht durch Reihen von Leberzellen getrennt sind, sondern einander berühren. Solche Abschnitte von zugrunde gegangenen Bälkchen erreichen keine große Ausdehnung und umgeben als schmaler Ring die Zentralvene. In

den peripherischen Abschnitten der Acini kommen nekrotische Herde vor, bisweilen von ziemlicher Ausdehnung, mit Vorhandensein von Körnern braunen Pigmentes.

Bei der Betrachtung von Eppingerschen Präparaten in der Peripherie der Acini, wo die Leberbälkchen gut erhalten sind, zeigen sich mächtige Anhäufungen schwarzen Pigmentes. Einige Zellen sind vollgestopft von diesen Körnern und erscheinen als schwarz-körnige Schollen (Fig. 12, Taf. VI). Infolgedessen erschienen bei Anwendung dieser Färbung die Gallenkapillarenbilder ziemlich verdunkelt, und Färbung nach Kockel erwies uns in diesem Falle bei Beurteilung der Bilder gute Dienste. Aus der vergleichenden Untersuchung der Präparate, bearbeitet nach beiden Methoden, ging folgendes hervor: Die Menge der Gallenkapillaren in den gut erhaltenen Abschnitten der Leber erwies sich in diesem Falle bedeutend geringer, als in den früheren. Ganze Gallenkapillaren zu beobachten, gelingt fast gar nicht. Wenn sich irgendwo auch doppeltkonturierte Kapillaren erhalten haben, so kommen doch unbedingt in der Wand derselben die im vorigen Falle beschriebenen Lücken vor (Fig. 10, Taf. V und 11, Taf. VI). Aber solche Bilder trifft man nicht viel an. Gewöhnlich erscheint die Kapillare doppelt konturiert nur auf einer kurzen Strecke, darauf hört eine ihrer Wände auf zu existieren, und weiter zieht sich nur die andere auf einer recht langen Strecke hin (Figg. 12 und 13, Taf. VI). In einzelnen Stellen erscheint sie unverletzt, an andern auf gewissen Strecken unterbrochen, um sodann wieder hergestellt zu sein. An noch anderen Stellen erscheint sie in kurze Stücke zerfallen (Fig. 13, Taf. VI). Sehr häufig gelingt es nicht, doppeltkonturierte Abschnitte in den Kapillaren nachzuweisen, sondern dieselben erscheinen als dünne, dunkle, unterbrochene, in einzelne Stücke zerfallene Streifen, die zwischen eng aneinanderliegenden Leberzellen verlaufen. Bisweilen scheinen diese Streifen aus einzelnen Punkten zu bestehen, und in solchen Fällen finden sich zwischen den Leberzellen anstatt der Gallenkapillaren dünne, punktierte Linien (Fig. 12, Taf. VI). In den Ampullen trifft man durchaus die gleichen Veränderungen. Die Mehrzahl derselben ist zerfallen und es gelingt fast gar nicht, ganze nachzuweisen. Bisweilen verschwindet ihre Wand auf einem be-

grenzten Abschnitte und die Ampulle erscheint in solchem Falle auf dem Durchschnitt als Ring oder oval. In anderen Fällen zerfällt sie quer und erscheint dann in Form von zwei Trichtern, die mit ihren Höhlungen einander zugekehrt sind, und von deren schmalen Seiten die Gallenkapillaren abgehen (Fig. 12, Taf. VI). Sehr häufig zerfällt ihre Wand in mehreren begrenzten Stellen und ihr Kontur erscheint dann punktiert. Die ganz gebliebenen Kapillaren zeigen nirgends Stauungserscheinungen. Ihre Lichtung entspricht derjenigen normaler Kapillaren. Varicöse Auftreibungen lassen sich ebenfalls nicht nachweisen. Die Leberzellen, die die zerfallenen Kapillaren umgeben, liegen meist eng aneinander, seltener sind sie auseinandergerückt. Die Kerne färben sich nicht in allen Zellen. Neben den zerfallenen Gallenkapillaren sind auch nekrotische Herde zu sehen. Auf Eppingerschen Präparaten finden sich in den meisten von ihnen Ansammlungen von schwarzen Pigmentkörnern, die bisweilen sehr große Ausdehnung annehmen (Fig. 12, Taf. VI). Solche Körner finden sich auch in den oben beschriebenen nekrotischen Abschnitten.

Fall 8. Patient S. K., 30 Jahre alt, kam in das Krankenhaus am 29. Januar 1903 mit folgenden Erscheinungen: Ödem des Gesichtes, Bauches und der Füße. Systolisches Geräusch an der Herzspitze. In den unteren Lungenabschnitten mittelgroße, blasige Geräusche. Husten. Temperatur 36,6°. Puls 78, mäßiger Füllung. Ordination: Inf. Digit. Im Anfange verminderten sich die Ödeme und das Allgemeinbefinden besserte sich. Danach stellte sich allmählich eine Abnahme der Herztätigkeit ein und am 25. Februar 1903 Exitus.

Klinische Diagnose: Vitium Cordis.

Sektion fand am 26. Februar statt, wobei folgendes konstatiert wurde: Männlicher Leichnam von guter Körperentwicklung. Haut und Schleimhäute cyanotisch, Skleren ikterisch. Muskulatur und Unterhautfettgewebe mäßig entwickelt, Bauch aufgetrieben.

Brusthöhle. In den Pleurahöhlen beiderseits findet sich zu je ca. 1 Liter klare, strohgelbe Flüssigkeit. Die Lungen lassen sich frei herausnehmen, sind lufthaltig, dem Gefühl nach fester als in der Norm, fallen schwach zusammen. Der Durchschnitt von dunkelbrauner Farbe, von der Oberfläche desselben läßt sich eine bedeutende Menge einer blutig-schaumigen Flüssigkeit herausdrücken. Das Herz ist bedeutend vergrößert in Hinsicht auf den linken Ventrikel. Die Muskulatur hypertrophisch. Das Epikard glatt, glänzend. Die linke, venöse Öffnung läßt mit Mühe zwei Finger durch. Die Segel der Mitralis sind stark ver-

dickt, an den Rändern besät mit frischen, warzenförmigen Auflagerungen. Die Sehnen sehr dick, verkürzt. Die Aortenklappen verdickt, mit frischen Fibrinauflagerungen bedeckt. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Bauchhöhle. Sie enthält ungefähr 7 Liter einer klaren, strohgelben Flüssigkeit. Die Leber vergrößert, von graugelber Farbe und fester Konsistenz. Die Oberfläche leicht körnig. Auf dem Durchschnitt blutreich (Muskatnußleber). Die Gallenblase enthält ein wenig Galle. Die Milz leicht vergrößert. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekel deutlich hervor. Von dem Durchschnitt läßt sich eine bedeutende Blutmenge abstreichen. Die Nieren von normaler Größe, ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen, die Oberfläche leicht körnig. In der rechten Niere finden sich zwei tiefe, sternförmige Narben, in der linken ein frischer, hämorrhagischer Infarkt von keilförmiger Form und 8 mm im Durchmesser. Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Die Schädelhöhle ebenfalls.

Anatomische Diagnose: Endokarditis recurrens v. v. semilunarium aortae et valv. mitralis. Hypertrophia cordis. Cicatrices et infarctus renum. Induratio cyanotica renum, lienis et hepatis. Induratio fusca pulmonum. Ascites, Hydrothorax. Anasarca. Ikterus.

Mikroskopische Untersuchung. Bei Untersuchung von Hämatoxylin-Eosin und van Giesonschen Präparaten erscheinen die Zentralvenen und Blutkapillaren stark ausgedehnt. In der Umgebung der Zentralvenen sind die Bälkchen atrophiert, die Zellen voneinander getrennt, stark reduziert im Umfange. In der Peripherie der Acini sind die Bälkchen gut erhalten, aber erscheinen auf vielen Stellen in einzelne Abschnitte getrennt. Hier werden kleine, nekrotische Abschnitte angetroffen mit Anhäufungen von braunem Pigment. Solche Pigmentkörner sind fast in allen Zellen enthalten. Das Bindegewebe um die Portalgefäße ist stark verdickt und reich an zelligen Elementen. Die Lichtung der in ihm gelegenen Gallengänge verengt. Innerhalb der Acini findet auch eine Entwicklung von Bindegewebe statt längs den Blutgefäßen, deren Wandungen an vielen Stellen umgeben sind mit langgestreckten, spindelförmigen Fibroblasten. Auf van Giesonschen Präparaten finden sich in vielen Abschnitten bereits fertige Fasern von Bindegewebe, die rot gefärbt sind. Die perivasculären Räume sind in der Mehrzahl der Fälle schlecht zu sehen.

Auf speziell gefärbten Präparaten erscheinen die Gallenkapillaren stark ausgedehnt, varicös aufgetrieben. Die inter-

cellulären Fortsätze stark verlängert. In den intracellulären Kapillaren sind auch Erscheinungen der Stauung zu sehen. Auf vielen Stellen sind Berstungen von intercellulären Kapillaren zu sehen wie sie in den ersten fünf Fällen beschrieben sind, begleitet von trichterförmigen Erweiterungen ihrer Enden. Das Auseinanderweichen ihrer Wände geht auch häufig auf die trabekulären Kapillaren über, deren Wände in solchen Fällen auf einer bestimmten Strecke recht weit voneinander rücken. Wenn in der Nähe eines Risses ein intracellulärer Fortsatz sich vorfindet, so erscheint er ebenfalls recht häufig trichterförmig aufgetrieben, wobei die breite Öffnung des Trichters zur trabekulären Kapillare hinschaut (Fig. 14, Taf. VI). In den Zellen, die der zerrissenen Kapillare anliegen, und in seiner Umgebung befinden sich immer auf Eppingerschen Präparaten ziemlich bedeutende Anhäufungen von intensiv schwarz gefärbten Körnern (Fig. 14, Taf. VI). Solche Körner finden sich auch in den oben beschriebenen nekrotischen Abschnitten, in deren Nähe man gewöhnlich durchrissene Kapillaren antreffen kann.

Fall 9. Patient J. K., 29 Jahre alt, trat in das Krankenhaus am 18. August 1903 mit Schmerzen in allen Gelenken, die die Bewegung beschränken. Im Herzen, an der Aorta, ein diastolisches und an der Mitralis ein systolischen Geräusch. Gesicht und Füße stark ödematös. Temperatur normal. — Am 19. hatte Patient einen Herzanfall. — 20, Patient sehr schwach. — 21. Exitus.

Klinische Diagnose. Vitium Cordis.

Die Sektion fand statt am 22. August und ergab folgendes: Männlicher Leichnam von kräftigem Körperbau. Haut und Schleimhäute cyanotisch. Starkes Ödem des Gesichtes und der unteren Extremitäten. Scleren ikterisch. Unterhautfettgewebe und Muskulatur mäßig entwickelt.

Brusthöhle. Die Lungen sind mit der Rippen- und Zwerchfellpleura verwachsen durch schwer zu trennende bindegewebige Adhäsionen; sind von brauner Farbe und fester Konsistenz. Von ihrem Durchschnitt läßt sich eine größere Menge schaumiger, blutiger Flüssigkeit herausdrücken. Im Herzbeutel finden sich ca. 200 ccm klarer, strohgelber Flüssigkeit. Herz stark vergrößert, hauptsächlich der linke Ventrikel, und ausgedehnt. Die Muskulatur stark hypertrophisch. Die linke venöse Öffnung läßt zwei Finger frei durchgehen. Die Segel der bicuspidalis sind stark verdickt und runzlig. Die Sehnenfäden sind ebenfalls verdickt und stark verkürzt. Die Semilunarklappen der Aorta verdickt und verkalkt. Die Intima der Aorta ist bedeckt mit kalkhaltigen, atheromatösen Platten in der Nähe der Klappen. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Bauchhöhle enthält ungefähr 4 Liter einer klaren, strohgelben Flüssigkeit. Die Leber vergrößert, von gelbbrauner Farbe. Ihre Oberfläche ist glatt. Auf dem Durchschnitt erscheint sie blutreich, muskatnußartig. Die Gallenblase enthält eine kleine Menge flüssiger Galle. Die Milz ist vergrößert, von fester Konsistenz. Die Kapsel ist verdickt, von grauweißer Farbe. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekel deutlich hervor. Von der Oberfläche desselben läßt sich eine ziemliche Blutmenge abstreichen. Die übrigen Organe der Bauchhöhle zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Die Schädelhöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose. Endokarditis chronica valv. mitralis et semilunarium aortae. Hypertrophia et Dilatatio cordis. Hepar moschatum. Tumor lienis chronicus. Hydropericardium, Anasarka. Icterus.

Die mikroskopische Untersuchung von Hämatoxylin-Eosin- und van Giesonschen Präparaten ergab folgendes: Die Zentralvenen sind stark ausgedehnt, die Blutkapillaren ebenfalls. Um die Zentralvenen findet sich ein breiter Gürtel, der den größten Teil der Acini einnimmt, in dem es fast unmöglich ist, irgend welche Spuren von Leberbälkchen nachzuweisen. Hie und da zwischen den Kapillarwänden kommen vereinzelte, atrophierte Leberzellen vor mit noch erhaltenen Kernen, oder kleine Schollen mit Körnern von braunem Pigment. In der Mehrzahl sind die Bälkchen vollkommen untergegangen und die Wände der benachbarten Blutkapillaren berühren einander unmittelbar. Erhaltene Bälkchen finden sich nur in schmaler Zone in der Peripherie der Acini. Hier liegen die Zellen eng aneinander, ihre Kerne sind gut tingiert. Die perivasculären Räume in der Peripherie der Acini sind stark ausgedehnt und sehr gut zu sehen. In den Zellen sind große Ansammlungen von gelbbraunem Pigment. Entwicklung von Bindegewebe gelingt es weder innerhalb der Acini, noch in der Glissonschen Kapsel nachzuweisen. Bei spezieller Färbung kann man in der Peripherie der Acini in der Zone der gut erhaltenen Bälkchen Gallenkapillaren von normalem Aussehen nachweisen. Ihre Lichtung ist nicht erweitert, varicöse Auftreibungen zeigen sie nicht und eine Verlängerung der intercellulären Fortsätze läßt sich nicht nachweisen. Alle Kapillaren erscheinen scharf doppeltkonturiert, Risse und Berstungen lassen sich in ihnen nicht nachweisen. In den zentralen Abschnitten der Acini, wo die Leberbälkchen das Bild ausgedehnten Zerfalles darbieten,

gelingt es weder Gallenkapillaren noch ihre Überbleibsel zu konstatieren. Auf Eppingerschen Präparaten erscheinen die Wände der Blutkapillaren in dunkelbrauner, fast schwarzer Färbung, und in den Zellen finden sich ausgedehnte Ansammlungen von schwarzen Pigmentkörnern.

Fall 10. Patient J. O., 71 Jahre alt, trat am 28. April 1903 in das Krankenhaus ein mit Klagen über Ödeme und Herzklopfen. Krank ist er bereits einige Monate. Ernährung schwach. Ödeme der Unterextremitäten und des Gesichtes. An der Aorta ein systolisches Geräusch, Lungengrenzen erweitert. Die Ausatmung verlängert. Linksseitige Inguinalhernie. Temperatur 36,8°. Ordination: Coffeinum-natro-benzoic.

	Temperatur		
	morgens	abends	
31. IV.		36,8°	
1. V.	36,0°	36,4°	Ödeme nehmen zu.
2. V.	36,0°	36,4°	
3. V.	36,8°	36,5°	Atemnot, Ödeme stärker.
4. V.	Exitus.		

Klinische Diagnose. Vitium cordis. Hernia.

Die Sektion fand am 5. Mai statt, wobei folgendes nachgewiesen wurde: Männlicher Leichnam von guter Körperentwicklung. Die Skleren ikterisch, die Gesichtshaut cyanotisch. Der Bauch aufgetrieben, Gesicht, Füße und Skrotum stark ödematös. Skrotum von der Größe eines Kopfes. Der Penis eingezogen, nur die Glans zu sehen. Linker Inguinalkanal verbreitert, durch denselben sind in das Skrotum einige Dünndarmschlingen getreten und liegen in einem dicken Bruchsacke. Die Schlingen lassen sich leicht reponieren. Das Unterhautfettgewebe und die Muskulatur sind mäßig entwickelt.

Brusthöhle. In jeder Pleurahöhle findet sich ca. 1 Liter klarer, strohgelber Flüssigkeit. Die Lungen lassen sich leicht herausnehmen, sind von brauner Farbe, von fester Konsistenz und fallen schlecht zusammen. An ihrem Durchschnitte läßt sich recht viel schaumiger, blutiger Flüssigkeit herausdrücken. Das Herz stark vergrößert, hauptsächlich der linke Ventrikel. Die Muskulatur fest, stark hypertrophisch. Die Aortenklappen stark verdickt, durchtränkt mit kalkigen Ablagerungen und bedeckt mit frischen Warzen. Mitralis sklerosiert. Die Aorta ausgedehnt. Die Intima derselben mit kalkhaltigen, atheromatösen Platten bedeckt. Die übrigen Organe der Brusthöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Bauchhöhle enthält ca. 8 Liter einer klaren, strohgelben Flüssigkeit. Die Leber etwas verkleinert, ikterisch, von fester Konsistenz. Ihre Oberfläche leicht körnig. Auf dem Durchschnitt erscheint sie stark bluthaltig, muskatnußartig. Die Gallenblase enthält eine bedeutende Menge flüssiger Galle. Die Milz von normaler Größe, sehr fester Konsistenz. Ihre Kapsel

verdickt, von grauweißer Farbe, enthält einen Abschnitt von 4 cm im Durchmesser, von knorpeliger Konsistenz. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekel deutlich hervor. Von der Oberfläche desselben läßt sich eine bedeutende Menge Blut abstreichen. Die Nieren sind von normaler Größe, ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen, die Oberfläche leicht körnig. In der linken Niere, an der Oberfläche, befindet sich eine sternförmige Narbe. Die Schleimhaut des Dickdarmes enthält eine große Zahl hyperplastischer Follikel, teilweise geschwürig zerfallen. Die übrigen Organe der Bauchhöhle zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Die Schädelhöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose. Endokarditis recurrens vv. semilunarium Aortae. Hypertrophia cordis. Tumor lienis chronicus. Perisplenitis chronica cartilaginea. Hepar moschatum. Hernia inguinalis sinistra. Ascites. Hydrothorax. Anasarca. Icterus.

Mikroskopische Untersuchung. Auf Hämatoxylin-Eosin- und van Giesonschen Präparaten lassen sich dieselben Veränderungen nachweisen wie im vorherhergehenden Falle. Große, zentrale Abschnitte von Acini stellen Bilder ausgedehnten Zerfalls der Leberbälkchen dar, in einer schmalen Zone an der Peripherie der Acini sind die Bälkchen gut erhalten. Die zentralen Venen und Blutkapillaren sind stark ausgedehnt. In den Zellen finden sich große Ansammlungen von dunkelbraunem Pigment. Die Glissonsche Kapsel erscheint verdickt, aber in der Mehrzahl der Fälle nicht sehr stark. Innerhalb der Acini läßt sich keine Bindegewebswucherung nachweisen. Die perivasculären Lymphräume sind, wie im vorhergehenden Falle, in den peripherischen Teilen der Acini sehr deutlich zu sehen.

Auf speziell gefärbten Präparaten sieht man in der Peripherie der Acini, in den gut erhaltenen Bälkchen, scharf gefärbte, doppeltkonturierte Gallenkapillaren; die größte Anzahl derselben hat eine normale Lichtung, aber in einigen derselben finden sich auch die Erscheinungen einer nicht sehr ausgeprägten Stauung: Erweiterung der Lichtung und eine größere Schlängelung als in der Norm. Bis zu einer starken Verlängerung der intercellulären Fortsätze und Berstungen derselben kommt es nirgends. In den zentralen Abschnitten der Acini, wo der ausgedehnte Zerfall der Leberbälkchen statt hat, gelingt es weder Gallenkapillaren, noch ihre Überbleibsel, wie im vorhergehenden Falle, nachzuweisen. Auf Präparaten, nach Eppinger gefärbt, erscheinen die Wände der Blutkapillaren sehr

dunkel, fast schwarz. Die Leberzellen enthalten reichliche Ansammlungen von schwarzen Pigmentkörnern.

Fall 11. Patient F. T., 51 Jahre alt, trat in das Krankenhaus am 30. April 1903 mit Klagen über allgemeine Schwäche. In der Gegend der Leber und des Magens fühlt man einen harten, höckrigen Tumor. Temperatur morgens 35,4°, abends 36°. Ordination Condurango.

	Temperatur morgens	Temperatur abends	
1. V.	36,2°	36,0°	
2. V.	36,2°	36,8°	
3. V.	36,4°	36,8°	
4. V.	36,6°	36,8°	
5. V.	36,6°	36,8°	
6. V.	36,8°	36,8°	Schwäche groß.
7. V.	36,6°	36,6°	
8. V.	Exitus.		

Klinische Diagnose. Cancer hepatis et ventriculi.

Die Sektion fand statt am 10. Mai, wobei folgendes gefunden wurde: Männlicher Leichnam von schwächlichem Körperbau. Haut und Schleimhäute cyanotisch. Nase sattelförmig. Gesicht und untere Extremitäten stark ödematös, Leib stark aufgetrieben, Unterhautfettgewebe und Muskulatur mäßig entwickelt.

Brusthöhle. Beide Lungen sind mit der Costal- und Diaphragmapleura durch schwer zerreißbare Bindegewebsstränge verwachsen. Die unteren Lappen beider Lungen sind verdichtet. Beim Durchschnitt findet sich in dem linken unteren Lappen ein keilförmiger Infarkt von 8 cm im Durchmesser. Der rechte untere Lappen ist auf dem Durchschnitte gleichmäßig verdichtet, von roter Farbe. Es läßt sich an der Oberfläche des Durchschnittes dickes Blut herausdrücken. Das Herz stark vergrößert, hauptsächlich der linke Ventrikel. Die Muskulatur des linken Ventrikels und der linken Vorkammern hypertrophisch. Linke venöse Öffnung läßt zwei Finger durch. Die Klappensegel sind stark verdickt, geschrumpft, durchdrungen von kalkigen Ablagerungen, die Sehnenfäden sind verdickt und verkürzt. Die Aortenklappen sind sklerotisch. Im rechten Ohr ein wandständiger Thrombus. Die Intima der Aorta ist bedeckt mit kalkhaltigen atheromatösen Platten. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Die Bauchhöhle enthält ungefähr 1 Liter trüber, strohgelber Flüssigkeit mit Fibrinflocken. Die Leber von gelbbrauner Farbe, von fester Konsistenz. Die Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt ist sie bluthaltig, muskatnußartig. Die Gallenblase enthält ein wenig, dunkler Galle. Die Milz ist vergrößert und von fester Konsistenz. Von ihrem Durchschnitte läßt sich viel Blut abstreichen. Die Nieren von normaler Größe. Ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen, die Oberfläche ist glatt. In der rechten

Niere eine tiefe, sternförmige Narbe. Die übrigen Organe zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Die Schädelhöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose. Endokarditis chronica petrificans valv. Mitralis. Hypertrophia cordis. Thrombus auriculae dextrae. Hepar moschatum. Tumor lienis chronicus. Infarctus hämorrhagici pulmonum. Cicatrices renum. Ascites. Anasarka.

Mikroskopische Untersuchung. Auf Hämatoxylin-Eosin- und van Giesonschen Präparaten zeigen sich Erscheinungen der Stauung. Die zentralen Venen und Blutkapillaren stark ausgedehnt. Bis zum vollen Zerfall der Bälkchen kommt es nirgends. In der Umgebung der Zentralvenen erscheinen sie freilich bedeutend verschmälert und die Zellen derselben atrophisch. Aber Zellzerfall ist nirgends nachzuweisen. In allen Bälkchen ist ihr normaler Bau erhalten: die Zellen liegen dicht aneinander, sind nicht auseinandergedrängt. Die in den vorhergehenden Fällen beschriebenen braunen Pigmentkörner sind fast nicht zu sehen. Nekrotische Abschnitte lassen sich im Leberparenchym gar nicht nachweisen. Die perivasculären Räume sind in der Mehrzahl der Präparate nicht deutlich zu sehen. Das periportale Bindegewebe erscheint stellenweise leicht verdickt. Innerhalb der Acini ist eine Vermehrung desselben nicht nachweisbar.

Auf speziell gefärbten Präparaten sind die Gallenkapillaren gut zu sehen in der ganzen Ausdehnung der Acini, wie in der Peripherie, so auch in den zentralen atrophierten Bälkchen. Ein Teil der Kapillaren erhält seine normale Lichtung und zeigt keine Stauungserscheinungen; ein anderer Teil ist ausgedehnt und mit varicösen Ausbuchtungen versehen. Alle sind sie aber intakt; Berstungen sind nirgends nachzuweisen. In der Lichtung vieler Gallenkapillaren, auf Präparaten nach Eppinger gefärbt, sind intensiv schwarze Körner zn sehen. Diese Körner erscheinen bei der Betrachtung mit Immersionssystemen von verschiedener Größe; beginnend von der Größe eines kaum sichtbaren Pünktchens erreichen sie die Größe eines Stecknadelkopfes und mehr. Bisweilen liegen sie eng an der Kapillarwand. meist aber liegen sie frei in der Lichtung der Kapillaren. Sie werden sowohl in den Kapillaren, als auch in den Ampullen angetroffen, und zwar in den letzteren häufiger und meist in

Anhäufungen von Körnern verschiedener Größe (Fig. 15, Taf. VI). Stellenweise sieht man, wie sie in größere Schollen zusammenfließen. An vielen Stellen, sowohl in den Kapillaren, als auch in den Ampullen, liegen schon nicht mehr einzelne Körner, sondern ganze Schollen intensiv schwarzen Pigmentes. Die Lichtung der Kapillaren füllen sie gewöhnlich nicht aus, und zwischen Kapillarwand und Scholle gewahrt man stets eine schmale Spalte leeren Raumes. Auf Eppingerschen Präparaten finden sich stellenweise in den Zellen kleine Anhäufungen von kleinen Körnern intensiv schwarzen Pigmentes.

Fall 12. Patient P. B., 30 Jahre alt, kam am 20. August 1903 in das Krankenhaus mit folgenden Erscheinungen: Die Leber stark vergrößert. Die Oberfläche dem Gefühl nach glatt, aber stellenweise erscheint sie ungleich. Skleren ikterisch gefärbt. 5 Monate bereits krank. Temperatur 35,2°. Ordination: Calomel.

	Temperatur.		
	morgens	abends	
21. VIII.	35,5°	35,6°	
22. VIII.	35,3°	34,4°	
23. VIII.	35,2°	35,2°	Plötzliche Schwäche, Puls kaum zu fühlen.

24. VIII. Exitus.

Klinische Diagnose. Cancer hepatis.

Die Sektion fand am 25. August statt, wobei folgendes gefunden wurde: Männlicher Leichnam von kräftiger Statur. Haut, Schleimhäute und Skleren stark ikterisch. Gesicht und Füße stark ödematös. Unterhautfettgewebe und Muskulatur gut entwickelt.

Brusthöhle. Die rechte Lunge ist mit der Costal- und Diaphragmapleura durch schwer zu trennende bindegewebige Stränge verwachsen. Beide Lungen von brauner Farbe, lufthaltig, von fester Konsistenz, fallen schlecht zusammen. Auf ihrem Durchschnitte läßt sich reichlich braune, schäumende Flüssigkeit herausdrücken. Herz sehr stark vergrößert, hauptsächlich in der rechten Hälfte, die stark ausgedehnt erscheint. Der linke Ventrikel bedeutend kleiner als der rechte. Linke Vorkammer ebenfalls stark dilatiert, übertrifft an Ausdehnung den linken Ventrikel. Die Musculatur des Herzens hypertrophiert. Die Lichtung der linken venösen Öffnung ist stark verengt, übertrifft kaum die Dicke eines Gänsekiels. Die Segel der Mitralklappe sind untereinander verwachsen, stark verdickt und bedeckt mit massiven, warzenförmigen Auflagerungen. Die Sehnenfäden stark verdickt und verkürzt. Die Aortenklappen in der Schlußlinie sklerosiert. Die übrigen Organe der Brusthöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Bauchhöhle enthält ca. 6 Liter einer klaren, strohgelben Flüssig-

keit. Die Leber ist leicht vergrößert, von gelbbrauner Farbe, ihre Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt erscheint sie blutreich, muskatnußartig. Die Gallenblase enthält eine geringe Menge dicker, dunkler Galle. Die Milz stark vergrößert, von derber Konsistenz. Unter der Kapsel ist eine tiefe, sternförmige Narbe. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekel stark hervor, und es läßt sich von hier eine reichliche Blutmenge abstreichen. Die Nieren sind von normaler Größe, ihre Kapsel läßt sich leicht abziehen. Die Oberfläche ist leicht körnig. Die Venae stellatae treten scharf hervor. Der Unterschied zwischen Rinden- und Marksubstanz tritt scharf hervor. Die Rindensubstanz ist blutreich, enthält einige tiefe, sternförmige Narben. Die übrigen Organe der Bauchhöhle weisen keine Abweichungen von der Norm auf.

Die Schädelhöhle desgleichen.

Anatomische Diagnose. Endokarditis verrucosa v. mitralis, Hypertrophia et dilatatio cordis dextri et atrii sinistri. Induratio fusca pulmonum. Tumor lienis chronicus. Cicatrices lienis et renum. Hepar moschatum. Ascites, Anasarka, Icterus.

Mikroskopische Untersuchung der Hämatoxylin-Eosin- und van Giesonschen Präparate ergibt an der Leber folgendes: Die Zentralvenen und Blutkapillaren sind stark erweitert. Um die Zentralvenen finden sich in allen Acinis ausgedehnte Abschnitte von zerfallenen Bälkchen. Hier sind von ihnen nur Spuren übrig geblieben in Form von formlosen Schollen mit Ablagerungen von Körnern braunen Pigmentes. Diese Schollen liegen zwischen den aneinander liegenden Wänden der Blutkapillaren. In der Peripherie der Acini liegt eine enge Zone mit verhältnismäßig gut erhaltenen Bälkchen. Die Zellen liegen in der Mehrzahl dicht aneinander, nur stellenweise stehen sie von einander ab. In der Mehrzahl der Zellen finden sich Anhäufungen von braunem Pigment. Stellenweise sieht man bisweilen zwischen den aneinanderliegenden Zellen ziemlich große gelbbraune Schollen von verschiedener Form. Um sie herum, gewöhnlich in einer gewissen Entfernung, sind scharf ausgeprägte Konturen von Leberzellen zu sehen, so daß zwischen der Scholle und den Zellgrenzen sich ein feiner Spaltraum befindet. In den peripherischen Zonen der Acini finden sich kleine nekrotische Abschnitte, die sich gewöhnlich auf einzelne Zellen erstrecken. In diesen Abschnitten finden sich Anhäufungen von gelbbraunem Pigment. Entwicklung von Bindegewebe gelingt es weder innerhalb noch außerhalb der Acini nachzuweisen.

Auf Präparaten mit spezieller Färbung gelingt es nicht, in den zentralen Teilen der Acini, wo der ausgedehnte Zerfall von Leberbälkchen statt hat, Gallenkapillaren oder ihre Reste aufzufinden, während sie in den peripherischen Abschnitten sehr gut zu sehen sind und daselbst erweitert und varicös aufgetrieben erscheinen. Die inter- und intracellulären Fortsätze derselben sind verlängert und ausgedehnt. Die Ausdehnung der Ampullen erreicht stellenweise kolossale Dimensionen. In der Mehrzahl derselben finden sich homogene, auf Eppingerschen Präparaten, intensiv schwarze Schollen. Diese Schollen wiederholen im allgemeinen die Konturen der Ampullen und sind so gelegen, daß zwischen ihnen und den Ampullen Spalträume bleiben (Abb. 17, Taf. VI). Stellenweise liegen dieselben auf beschränkten Strecken der Wand eng an, während auf der übrigen Strecke die eben erwähnten Spalträume vorkommen. Ziemlich oft erscheinen diese Schollen nicht homogen, sondern aus einzelnen, intensiv schwarz gefärbten kleineren Schollen bestehend, die zusammenfließend, größere Massen bilden (Fig. 17, Taf. VI). Solche Bildungen kommen auch in den Lichtungen der Kapillaren vor und erscheinen bald als gleichmäßige, homogene Stränge von gleicher Breite auf dem ganzen Verlaufe (Fig. 17, Taf. VI), bald als knotenförmige Stränge, die die varicösen Auftreibungen der Kapillaren wiederholen (Fig. 16, Taf. VI), bald wieder als untereinander verschmelzende Schollen. Meistenteils findet sich zwischen ihnen und der Kapillarwand ein Spaltraum. Auf vielen Stellen stehen diese intrakapillaren Bildungen in ununterbrochenem Zusammenhange mit den Schollen in den ausgedehnten Ampullen und dann erscheinen diese Schollen mit einzelnen Ausläufern versehen (Fig. 16, Taf. VI). Wenn zwei nahe bei einandergelegene Ampullen mit einer trabeculären Kapillare in Verbindung stehen, so erhalten diese intrakapillaren Bildungen Hantelformen (Fig. 17, Taf. VI). In vielen Abschnitten werden die schon oftmals beschriebenen Berstungen der blind endigenden, intercellulären Kapillaren angetroffen mit darauffolgendem Auseinanderweichen der Zellen. Hierbei war es nicht schwer, auf unseren Präparaten die Verbindung von solchen Berstungen mit den eben beschriebenen intrakapillaren Bildungen nachzuweisen.

Wir waren häufig in der Lage, folgende Bilder zu beobachten: In einer sehr ausgedehnten trabeculären Kapillare, die mit sehr vielen varicösen Auftreibungen versehen ist, liegen die eben beschriebenen Schollen und die von ihnen gebildeten Stränge, während die anliegenden intercellulären Fortsätze geborsten und die benachbarten Zellen auseinander gewichen sind (Fig. 16, Taf. VI). In der Nähe der Berstungen finden sich einzelne nekrotische Zellen, vollgepfropft mit schwarzen Pigmentkörnern, und die von ihnen gebildeten Abschnitte des Zerfalls enthalten die gleichen Körner.

Zum Schlusse halten wir es für notwendig, einige Worte über die Bilder hinzuzufügen, die die Gallenkapillaren in unseren pathologischen Fällen auf den Hämatoxylin-Eosin- und van Giesonschen Präparaten darstellten, und die wir in den Beschreibungen nicht erwähnt haben. In den Fällen, in denen die Kapillaren sehr ausgedehnt erschienen, waren sie viel besser zu sehen, als in der normalen Leber. An vielen Stellen konnte man bereits zweifellos von ihrer doppelten Konturierung sprechen, wenigstens in Bezug auf die trabeculären Kapillaren. In solchem Falle stellten sie sich dar in der Gestalt zweier dunkler Streifen, zwischen denen manchmal gelbbraune Massen lagen. Selbständige Wände in ihnen zu sehen, gelang niemals, und die eben erwähnten Streifen brachten immer den Eindruck hervor, daß es die scharf hervortretenden Konturen der Leberzelle seien. In der Mehrzahl der Fälle stellen die Konturen der Kapillaren sich gerade dar, selten sich schlängelnd und stets ohne die geringsten Spuren von Varicositäten. An den Kreuzungsstellen der trabeculären Kapillaren treten, bisweilen recht scharf, ampullenartige Erweiterungen auf.

Die intercellulären Fortsätze sind bedeutend schlechter zu sehen, freilich treten stellenweise zwischen den Zellen quer zur Achse des Bälkchens gelegene, kurze, doppelt konturierte Streifen auf. Aber diese Bilder sind so undeutlich, daß eine Beurteilung der Länge dieser Fortsätze oder der Art ihrer Endigung höchst schwierig ist. Die oben beschriebenen Berstungen auf Hämotoxylin-Eosin- oder van Giesonschen Präparaten nachzuweisen, gelang uns niemals.

Was die intracellularen Fortsätze anbelangt, so können wir zweifellos sagen, daß weder die kleinen buchtenförmigen Einstülpungen in den Zellleib, noch die längeren Zweige, die bis zum Zellkern reichen, von denen die Rede bei den speziellen Färbungen der Präparate war, an den Hämatoxylin-Eosin- oder van Giesonschen Präparaten jemals zu sehen war.

Es erübrigt, noch einige Worte über die intrakapillaren Einschlüsse zu sagen. Dort, wo sie recht bedeutende Ausdehnung annehmen, sind sie recht deutlich zu sehen auch bei der erwähnten Färbung. Das erwähnten wir auch bei der Beschreibung des 12. Falles. Dort, wo diese Einschlüsse kleiner sind, wie im 11. Falle, sind sie gar nicht zu sehen.

Zu all dem bisher Gesagten ist noch hinzuzufügen, daß wir die hier beschriebenen Bilder von Gallenkapillaren nur nach dem Studium Kockel- und Eppingerscher Präparate und unter dem Einfluß der glänzenden Bilder, die beide Methoden ergeben, unterscheiden konnten.

Schlußfolgerungen.

Herantretend an die Beurteilung der Ergebnisse, die wir aus der Untersuchung unserer Fälle erhalten haben, wollen wir uns zunächst bemühen, das Bild zu zeichnen, das die Eigenschaften und Verteilung der Gallenkapillaren in der normalen Menschenleber darstellt. Hierbei wollen wir auch die Ergebnisse unserer pathologischen Fälle in Berücksichtigung ziehen, da es uns scheint, daß die Pathologie der Gallenkapillaren uns gute Dienste leisten kann in der Beurteilung ihrer normalen Eigenschaften.

Von der Verteilung der Gallenkapillaren in der normalen Leber sprachen wir bereits recht ausführlich im vorhergehenden Kapitel, und aus all dem Gesagten läßt sich folgendes resümieren: In der Leber des Menschen ziehen in der Axe der Leberbälkchen die trabeculären Gallenkapillaren hin, zwischen zwei Reihen von Leberzellen, und in der Kreuzungsstelle der Bälkchen anastomosieren sie mit einander und bilden auf diese Weise ein weitmaschiges Geflecht. Anastomosen von Gallenkapillaren werden nicht sehr häufig angetroffen, und die Schlingen des Geflechtes erscheinen in bezug auf den allgemeinen

für Untersuchungen dieser Art, da die Gallenkapillaren, als äußerst zarte Objekte, bei Manipulationen mit nicht eingegossenen, unaufgeklebten Präparaten, leicht einreißen können und man dann keine Garantie besitzt, es mit allen möglichen Artefakten zu tun zu haben.

Die Anschauungen Browicz, Nauwerks und Szubinskys hinsichtlich eines doppelten Systemes von secernierenden und ernährenden Kanälen in der Leberzelle, konnten wir auf unseren Präparaten nicht bestätigt finden, wenigstens nicht mit Hilfe der Untersuchungsmethoden, deren wir uns bedienten.

Wie aus dem vorhergehenden Kapitel hervorgeht, gelingt es mit Hilfe der Methoden von Eppinger und Kockel ausgezeichnet, die selbständigen Wände der Gallenkapillaren zu färben, selbst in ihren intracellulären Fortsätzen. Diese Kapillarwand stellt sich dar als eine dünne, strukturlose Hülle, die offenbar eine bedeutende Elastizität besitzt. Bei Stauungen konnten wir eine Schlängelung, varicöse Auftreibungen derselben, und namentlich Verlängerung ihrer blinden intercellulären Fortsätze konstatieren, was alles nur dehnbare Röhren vermögen. Diese Verlängerung kann die halbe Ausdehnung des Fortsatzes erreichen, ohne eine Kontinuitätstrennung der Kapillare hervorzurufen. Es ist klar, daß eine solche Verlängerung der Gallenkapillare beim Intaktbleiben der anliegenden Leberzellen doch nur dann statt haben kann, wenn die Kapillarwand eine gewisse Selbständigkeit besitzt und nicht fest verbunden mit dem Protoplasma der Zelle ist. Für eine solche Selbständigkeit spricht auch der Umstand, daß die Gallenkapillaren untergehen und zerfallen können, ohne daß die Integrität der Leberzellen gestört wird (Fall 6 und 7) und umgekehrt dieselben erhalten bleiben können, beim Untergang der Leberzellen (Fall 2, 3, 4 und 5). Hierbei können sie eine Zeitlang in nekrotischen Abschnitten als selbständige Bildungen existieren (Fig. 8), offenbar jedoch nicht lange Zeit hindurch. Denn in Fall 9, 11 und 12, wo ein länger dauernder Zerfall von Leberbälkchen vorliegt, sind in solchen zerfallenen Abschnitten die Gallenkapillaren spurlos zugrunde gegangen.

Daher glauben wir uns kaum zu irren, wenn wir, ungeachtet der Meinung von Jagič, Eberth und Kölliker an-

nehmen, daß die Gallenkapillaren eine selbständige Wand besitzen und zwar von größerer Standhaftigkeit als das Protoplasma der Leberzelle, und wenn auch nicht von einer absoluten, so doch von einer bedeutenden Unabhängigkeit von derselben und nicht fest mit ihr verbunden.

Gehen wir jetzt über zur Beurteilung der Bilder, die wir bei der Untersuchung der Präparate von unseren pathologischen Fällen erhielten. Wie aus dem vorhergehenden Kapitel hervorgeht, können unsere 12 Fälle in folgende Formen von Icterus untergebracht werden:

1. Fälle von mechanischem Stauungsicterus, wobei das Hindernis für den Gallenabfluß in den großen Abflußgängen außerhalb der Leber liegt (Fall 1, 2 und 3).
2. Fälle von mechanischem Stauungsicterus, wo das Hindernis für den Gallenabfluß in den kleineren Gängen innerhalb der Leber liegt Fall 4 und 5).
3. Fälle von Icterus bei eitriger Cholangitis (Fall 6 und 7).
4. Fälle von cyanotischem Icterus bei Herzfehlern (Fall 8, 9, 10, 11 und 12).

Beginnen wir mit der ersten Kategorie. Aus dem vorigen Kapitel ist ersichtlich, daß in diesen Fällen der Prozeß entsteht mit Stauungserweiterung der Lumina der Gallengänge, beginnend im duct. hepaticus und endend in den feinsten Verzweigungen, wobei die Stauungserscheinungen sich gleichmäßig über alle Leberacini ausbreiten. Die Erscheinungen in den Gallenkapillaren sind ausgedrückt in Erweiterung ihres Lumens, starker Schlängelung ihres Verlaufes und varicöser Auftreibung ihrer Wände (Fig. 3, Taf. IV und 7, Taf. V), an den blinden Endigungen der inter- und intracellulären Fortsätze finden sie Ausdruck in einer Verlängerung. Die intercellulären Fortsätze, die in der Norm den Gefäßrand des Leberbälkchens nicht erreichen, gehen bei Stauungen bis zu demselben und ragen nicht selten sogar in den perivasculären lymphatischen Raum mit ihren blinden Endigungen hinein (Fig. 4, Taf. IV). Die intracellulären Fortsätze sind auch verlängert, sie reichen bis an den Kern und umringen ihn nicht selten halbzirkelförmig, sich ihm dicht an-

legend (Fig. 2, Taf. IV). In ihnen kann man auch eine Schlängelung des Laufes und varicöse Verdickungen nachweisen (Fig. 2 und 3, Taf. IV). Nirgends aber konnten wir auf den Präparaten unserer pathologischen Fälle sehen, daß diese Fortsätze in den Kern hineindringen.

Im weiteren Zeitverlaufe halten die blinden Enden der intercellulären Fortsätze den erhöhten Druck nicht aus, sie bersten. Infolgedessen vereinigt sich ihre Lichtung mit dem perivasculären Raum und die Galle erhält freien Zutritt in das lymphatische System (Fig. 5, 6 und 7, Taf. IV und V). Die Zellen, die dem zerrissenen Fortsatze anliegen, weichen auseinander. Bei weiter fortdauernden Erscheinungen der Störung weichen auch die Wände der trabeculären Kapillaren in den Zwischenräumen zwischen den zerrissenen intercellulären Fortsätzen auseinander, und es resultiert auf diese Weise eine Zersplitterung des trabeculären Ganges quer und in der Länge, wobei auf den Präparaten die Leberzellen regellos und von einander entfernt umherzuliegen scheinen. Auf ihren Rändern gewahrt man sie umsäumende, dunkle Streifen — die Überbleibsel der Gallenkapillaren (Fig. 9, Taf. V). Zwischen den Zellen entsteht auf diese Weise ein ganzes System von Gängen, das unmittelbar mit den perivasculären Räumen kommuniziert und der Galle freien Zutritt in das lymphatische System gestattet.

Eine direkte Folge der Berstungen der Gallengänge ist die Nekrose einzelner Leberzellen, hervorgerufen durch eine peptische Eigenschaft der Galle. Die Zellkerne verschwinden und die Zellen selbst verwandeln sich in formlose Schollen mit reichlichen Ablagerungen von Gallenpigmentkörnern (Fig. 9, Taf. V).

Im Verlaufe der Zeit zerfallen diese nekrotischen Zellen total und fließen zu kleinen Herden von amorphem Detritus zusammen (Fig. 8 und 9, Taf. V), in denen man Ablagerungen von Körnern von Gallenpigment und Überbleibsel zerfallener Gallenkapillaren antrifft. Die an die Zerfallsherde anstoßenden erhaltenen Gallenkapillaren werden bald von einer Seite, bald von beiden Seiten isoliert (Fig. 8, Taf. V) und können scheinbar als selbständige Gebilde existieren.

Nach Verlauf einiger Zeit gehen auch sie unter, und neue sich bildende Zerfallsherde fließen zusammen und bilden große nekrotische Abschnitte, die sich auf einen ganzen Acinus ausdehnen können. Die Stränge der Glissonschen Kapsel, die einen solchen zugrunde gegangenen Acinus umgeben, stoßen nach dem endgültigen Verschwinden desselben zusammen und bringen den Eindruck eines neugebildeten Bindegewebes hervor, dessen wirkliche Neubildung uns niemals nachzuweisen gelang. In solchem Falle sahen wir folgendes Bild: Die Glissonsche Kapsel irgend eines gut erhaltenen Acinus erscheint verdickt, und gewöhnlich auf einer Seite derselben. In dieser verdickten Partie gelingt es nun bisweilen, einzelne amorphe Schollen nachzuweisen mit in ihnen eingeschlossenen Körnern von Gallenpigment und bisweilen auch mit Überbleibseln von Chromatinsubstanz — die Spuren des untergegangenen Acinus, der einstmals neben dem erhaltenen lag.

So zeichnet sich das Bild der Pathogese des Icterus in den Fällen dieser Kategorie. Der Weg, auf dem die Galle in den Körper dringt, geht auf diese Weise durch die perivasculären Räume in dem lymphatischen System in Übereinstimmung mit den Ansichten von Eppinger, Jagič, Harley, Frey, Fleißl und anderen, und entgegengesetzt der Meinung Browiczs, Nauwerks und Szubinskys, die ein Eindringen der Galle direkt in das Blut annehmen.

In der Tat, bei theoretischer Überlegung könnten wir nicht kategorisch in Abrede stellen, daß die Galle in der Leber selbst schon durch die perivasculären Räume in die Blutgefäße tritt. Die Gefäßwand, die diese Räume von dem Innenraume der Blutkapillaren trennt, erscheint als eine so dünne und zarte Bildung, daß eine sehr geringe Druckerhöhung bereits scheinbar genügt, eine Kontinuitätstrennung derselben zu bewirken. Bei einer solchen Kontinuitätstrennung der Gefäßwand wäre der Weg für die Galle, aus dem lymphatischen, perivasculären Raume, direkt in die Blutkapillare. Auf unseren Präparaten konnten wir jedoch diese theoretische Kalkulation nicht bestätigen und müssen demnach auf Grundlage unserer mikroskopischen Befunde nur als einzigen Weg, auf dem die Galle in den Organismus gelangt, das lymphatische System ansehen.

In der zweiten Kategorie unserer Fälle (metastatisches Carcinom der Leber und atrophische Cirrhosis derselben) ist das Wesen des Icterus im Grunde genommen ein gleiches. Auch hier haben wir dieselben Erscheinungen einer starken Ausdehnung der Lichtung, einer übermäßigen Schlängelung des Verlaufes, varicöse Erweiterung der Gallenkapillaren, eine Verlängerung der intercellulären Fortsätze mit konsecutiven Berstungen ihrer blinden Endigungen, eine Zersplitterung der trabeculären Kapillaren quer und in der Längsrichtung, ein Auseinanderweichen der Leberzellen und die Bildung nekrotischer Abschnitte im Leberparemchym. Alle diese Erscheinungen sind, wie aus den Sektionsprotokollen und Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung hervorgeht, bedingt durch Kompression der im periportalen Bindegewebe gelegenen Gallengänge vermittelst kleiner Knötchen der Neubildung und gewucherten Bindegewebes. Und obgleich alle diese Erscheinungen älter erscheinen als in den ersten drei Fällen, so ist doch das Wesen derselben das gleiche. Wenn irgend ein Unterschied existiert, so ist derselbe nur darin zu suchen, daß der Prozeß hier nicht gleichmäßig verbreitet ist. In der ersten Kategorie der Fälle waren die Veränderungen in den Gallenkapillaren gleichmäßig über alle Leberacini verteilt, während in dieser zweiten neben Acinis, in denen die Gallenkapillaren normale Beziehungen aufweisen, Acini auftreten, in denen alle jene oben beschriebenen Veränderungen statthaben. Dieser Unterschied erklärt sich leicht durch den Umstand, daß in den drei ersten Fällen das Hindernis für den Gallenabfluß in dem duct. hepaticus und tiefer lag, d. h. dort, wo zahlreiche Gallenkanäle in der Leber bereits sich zu einem größeren Stamme vereinigt hatten. Daher mußte auch die Verteilung der Gallenstauung eine gleichmäßige über die ganze Leber sein. In den beiden Fällen, die zur zweiten Kategorie gehören und von denen hier die Rede ist. liegt das Hindernis höher, d. h. dort, wo die einzelnen Gallenkanäle sich noch nicht zu einem großen Stamme gesammelt haben, weshalb auch die Verteilung der Gallenstauung keine gleichmäßige ist; deshalb hat diese Stauung nur in den Acinis statt, die ihre Galle an jene Kanäle abgeben, die vom Druck betroffen sind und nicht in alle übrigen.

Auf diese Weise liegt dem Icterus bei Carcinom und atrophischer Cirrhose der Leber ebenfalls eine mechanische Ursache zugrunde; er wird bedingt durch Druck auf einzelne Gallengänge. Der Übertritt von Galle in den Organismus findet auch hier auf dem Wege des lymphatischen Systems statt.

In der dritten Kategorie der Fälle (Icterus bei Cholangitis purulenta), fanden wir folgende Veränderungen. Im 6. Falle, wo die Veränderungen verhältnismäßig frisch erscheinen, finden wir in begrenzten Abschnitten einen Schwund der Wände der Gallenkapillaren, eine Art Lückenbildung (Fig. 10 u. 11, Taf. V u. VI). Hierbei gelang es uns nicht, starke Stauungserscheinungen, die von Berstungen intercellulärer Kapillaren gefolgt sind, nachzuweisen. Die Leberzellen, die solche Kapillaren mit Defekten umgeben, liegen meist eng aneinander und eng an den Kapillaren und enthalten eine geringe Zahl von Gallenpigmentkörnern. Die Erscheinungen der Nekrose sind nicht in ihnen nachzuweisen.

Im 7. Falle ist der Prozeß weit älter, und hier sind die Veränderungen der Gallenkapillaren schärfer ausgeprägt. Neben nicht besonders stark ausgedrückten Gallenstauungserscheinungen in einzelnen Acinis findet sich eine bedeutende Verringerung der allgemeinen Anzahl der Gallenkapillaren und Schwund ihrer Wände in ziemlich bedeutenden Abschnitten. An vielen Stellen erscheint eine Wand vollkommen verschwunden, und in solchen Fällen verlaufen zwischen den eng aneinanderliegenden Leberzellen nur einfach konturierte Streifen oder punktierte Linien. Solche Erscheinungen werden auch in den Ampullen angetroffen (Fig. 12 u. 13, Taf. VI). In der Mehrzahl der Fälle liegen die Leberzellen dicht aneinander, doch an den Überbleibseln der Gallenkapillaren trifft man auch nicht selten Abschnitte mit auseinandergedrängten Zellen. In der Umgebung solcher Kapillaren mit Defekten in der Wand enthalten die Leberzellen reichliche Einlagerungen von Gallenpigmentkörnern. Auf Eppingerschen Präparaten sieht man zahlreiche Zellen, die in formlose Ansammlungen von schwarzem Pigment verwandelt sind (Fig. 12, Taf. VI). Recht häufig

trifft man auch größere nekrotische Abschnitte mit solchen Pigmentansammlungen an.

Was die eben beschriebenen Defekte in den Wänden der Gallenkapillaren anbetrifft, so erscheint zuerst die Annahme berechtigt, daß diese Bilder dadurch zustande kommen, daß der Schnitt durch eine geschlängelte Kapillare in der Art verläuft, daß im Schnitte auf begrenzter Strecke nur eine Wand getroffen ist. Aber wir können uns in keiner Weise vorstellen, wie ein hohles Röhrchen, als welches eine Gallenkapillare anzusehen ist, in der Art zu zerschneiden wäre, um solche oben beschriebenen Bilder zu erzielen. Hier können wir nur Folgendes annehmen: Die Schnittebene wird anfangs in der Achse des Röhrchens verlaufen, sodann wendet sich das Röhrchen unter stumpfem Winkel aus der anfänglichen Richtung, und infolgedessen wird der Schnitt nun das Röhrchen in schräger Richtung treffen; hierauf wendet das Röhrchen sich wieder unter stumpfem Winkel von seinem Wege und verläuft weiterhin wieder in einer Richtung, die der ersten parallel ist, und zwar so, daß die Schnittebene tangential zum Umfange des Röhrchens zu liegen kommt. In solchem Falle werden wir folgendes Bild haben: Anfangs wird der Durchschnitt durch das Röhrchen durch zwei parallele Linien repräsentiert werden, worauf diese beiden Linien, sich allmählich verbreiternd, sich zu nähern beginnen und endlich zusammenfließen, einen breiteren Streifen bildend. Mit anderen Worten, es wiederholt sich das einem jeden Mikroskopiker bekannte Bild eines sehr schräg vom Schnitte getroffenen Blutgefäßes. Aber, wie aus unserer Beschreibung und aus Fig. 10 und 11 (Taf.V u.VI) erhellt, hat in unseren Fällen nichts Ähnliches statt. Die Wände der Gallenkapillaren fließen nicht zusammen, sondern die eine derselben erleidet plötzlich, auf beschränkter Strecke, eine Unterbrechung, während ihre Dicke sich weder in einer, noch in der andern Richtung ändert. Gegen jene Voraussetzung spricht auch der Umstand, daß wir die eben beschriebenen Bilder in keinem andern von unsern Fällen nachweisen konnten.

Eine andere, der Wahrheit mehr entsprechende Erklärung der betreffenden Erscheinung könnte man in der Annahme finden, daß die Gallenkapillaren bei eitriger Entzündung der

Gallengänge ihre Färbbarkeit verlieren, dank welchem Umstande ein Zerfall ihrer Wände vorgetäuscht wird. Die Frage, ob wir es in diesem Falle mit einem Zerfalle der Kapillarwände zu tun haben, oder ob sie nur die Fähigkeit eingebüßt haben, Farbstoffe anzunehmen, diese Frage erfordert, wie uns scheint, zu ihrer Entscheidung eine Reihe sorgfältiger Beobachtungen, die für sich ein Thema selbständiger experimenteller Untersuchungen darstellen und ihrer Kompliziertheit nach nicht in den Rahmen der von uns beabsichtigten Arbeit passen. Durchaus anerkennend, daß diese Frage noch einer speziellen Untersuchung zu ihrer endgiltigen Entscheidung bedarf, beschränken wir uns in dieser Arbeit auf den Hinweis auf jene oben beschriebene tinktorielle Eigentümlichkeit. Aber auf Grund einiger nebensächlicher Facta wollen wir unsere Ansicht hinsichtlich der Möglichkeit ihrer Entscheidung nach dieser oder jener Seite aussprechen und dadurch versuchen, uns der Wahrheit mehr oder weniger zu nähern. Vor allen Dingen muß auf den Umstand Rücksicht genommen werden, daß in der Umgebung von Kapillaren mit Wanddefekten im 7. Falle, wo die Erscheinung des Kapillarzerfalls äußerst stark ausgedrückt ist, durchgängig große Ansammlungen von Gallenpigment vorhanden sind. Viele von ihnen erscheinen auf Eppingerschen Präparaten als formlose Schollen, die aus großen und intensiv schwarzen Körnern bestehen (Fig. 12, Taf. VI). Sodann finden sich neben dicht aneinanderliegenden Zellen ganze Reihen solcher, die auseinandergedrängt sind. Außerdem werden im 7. Falle, in den Acinis, häufig die oben in den früheren Fällen beschriebenen nekrotischen Abschnitte mit Gallenpigmentkörnern angetroffen. Alle diese Bilder erinnern lebhaft an die Erscheinungen, die in den vorhergehenden Fällen beschrieben wurden, bei Berstungen der Gallenkapillaren mit nachfolgendem Gallenaustritt. Nun scheint es uns, daß sie einigermaßen als Beweis dafür dienen können, daß wir es hier nicht mit Veränderung der tinktoriellen Fähigkeit der Wände der Gallenkapillaren, sondern mit einem Zerfalle derselben zu tun haben. Auf Grund des eben Gesagten sind wir geneigt anzunehmen, daß es zwei Arten von Wegen gibt, auf denen die Galle bei eitriger Cholangitis in den Organismus übertritt. Der eine Weg ist der durch die

zerfallenen größeren Gallengänge, die im periportalen Bindegewebe gelegen sind, und deren Zerfallsbilder wir in unsern beiden Fällen zu beobachten Gelegenheit hatten. Bei ihnen ergießt sich die Galle in die Glissonsche Kapsel und wird durch das lymphatische System resorbiert. Dieser Umstand wird noch dadurch bekräftigt, daß wir, wie wir es im 7. Falle sahen, reiche Ansammlungen von Gallenpigment in der Glissonschen Kapsel antreffen. Der andere Weg muß durch die zerfallenen Gallenkapillaren zwischen den auseinandergedrängten Leberzellen in die perivasculären lymphatischen Räume führen. Zum Schluß halten wir es für notwendig, den Vorbehalt auszusprechen, daß der zweite Weg, auf dem die Galle in den Organismus tritt, auch der Zerfall der Wände der Gallenkapillaren auf Grund unserer Untersuchungen nicht positiv zu bestätigen ist. Wir können nur, auf Grund einiger nebensächlicher Facta, eine solche Vermutung ausdrücken, die nach unserer Meinung der Wahrheit ziemlich nahe stehen kann.

Wenn wir jetzt zur Beurteilung der Ergebnisse übergehen, die wir bei der Untersuchung der Präparate von cyanotischem Icterus erhielten, so müssen wir zunächst bemerken, daß die anatomischen Befunde in den einzelnen Fällen so sehr voneinander verschieden sind, daß für alle dieselben ätiologischen Momente der Entstehung des Icterus anzunehmen kaum angängig ist. Hier müssen wir hervorheben, daß in einem der von uns beschriebenen Fälle (Fall 11) Icterus nicht vorhanden war, und daß derselbe von uns nur in die Arbeit aufgenommen wurde, weil er ungeachtet dessen einige Veranlassung bietet zur Beurteilung des Wesens dieses Prozesses. In diesem Falle konnten wir auf Eppingerschen Präparaten im Lumen der Gallenkapillaren und Ampullen intensiv schwarze Körner verschiedener Größe nachweisen (Fig. 15, Taf. VI). Diese Körner verschmelzen an einzelnen Stellen zu kleinen, homogenen Schollen, im allgemeinen die Konturen der Kapillaren und Ampullen wiederholend und nicht dicht den Wänden anliegend. Die Gallenkapillaren und Ampullen selbst stellen das Bild der Stauung dar, aber bis zur Berstung kommt es nirgends. Im 12. Falle entdeckten wir solche bereits fertige Schollen, die

in äußerst ausgedehnten Kapillaren und Ampullen liegen (Fig. 16 und 17, Taf. VI). Dabei finden sich in vielen Kapillaren just solche Berstungen, wie wir sie beim Stauungsicterus beobachteten. An vielen Stellen konnten wir den Zusammenhang zwischen den Berstungen und den eben beschriebenen intrakapillaren Bildungen nachweisen. Ziemlich häufig nämlich kommen Abschnitte vor, wo in der trabeculären Kapillare, die sehr stark ausgedehnt und mit reichlichen varicösen Auftreibungen versehen ist, solche Bildungen vorhanden sind, während die von ihr abgehenden intercellulären Fortsätze geborsten sind (Fig. 16, Taf. VI).

Diese hier von uns beobachteten intrakapillären Bildungen werden von Eppinger als „Gallenthromben" beschrieben. Mit Hinsicht darauf, daß sie Kugelform besitzen, könnte man annehmen, daß es weiter nichts als Tropfen von Galle sind, die im Lumen der Gallenkapillaren liegen. Aber dann erscheint es nicht verständlich, warum sie, bisweilen in großer Menge beieinander liegend, so wenig Tendenz zeigen, zusammenzufließen. Gegen eine flüssige Konsistenz derselben spricht auch der Umstand, daß sie häufig an den Öffnungen der Risse beobachtet werden (Fig. 16, Taf. VI). Wären sie flüssig, so wären sie unbedingt herausgeflossen. Für eine feste Konsistenz spricht auch noch folgendes: Wie aus den Sektionsprotokollen und den mikroskopischen Untersuchungen hervorgeht, finden sich weder im 11., noch im 12. Falle Ursachen, die eine Gallenstauung hervorrufen konnten; im 12. Falle findet sich sogar ein neugebildeter Weg für den Gallenabfluß in den zugrunde gegangenen Kapillaren des zentralen Teiles der Acini. Nichtsdestoweniger liegt in beiden Fällen eine Gallenstauung vor, und im 12. Falle ist es sogar bis zur Berstung der Kapillaren gekommen. Es ist klar, daß die einzige Ursache dieser Erscheinungen in den soeben beschriebenen intrakapillaren Bildungen zu suchen ist, die fraglos feste Körper vorstellen. Möglicherweise sind diese Bildungen nichts anderes, als mikroskopische Gallenkonkremente, möglicherweise aber auch Produkte von Gallengerinnung nach ihrer Eindickung, wie Eppinger es annimmt. Die von ihm eingeführte Bezeichnung derselben als „Gallenthromben" behalten wir, da sie ihre Rolle in der

Pathogenese des Icterus vollkommen ausfüllen, wenigstens so lange bei, bis ihr chemischer Charakter näher erklärt wird, was nun nicht in den Rahmen der von uns beabsichtigten Arbeit kommen kann. Wir wollen hier noch besonders darauf hinweisen, daß wir in keinem Falle der vorhergehenden Gruppen solche Bildungen nachweisen konnten, und daß sie demnach etwas Spezifisches für den cyanotischen Icterus vorstellen.

Auf diese Weise stellt sich der Prozeß in den beiden Fällen, von denen hier die Rede ist, in folgender Art dar. Infolge irgendwelcher chemischer Veränderungen der Galle im Lumen der Kapillaren und Ampullen findet eine Ablagerung kleiner, fester Körner von verschiedener Größe statt, die zu größeren Schollen — „Gallenthromben" — zusammenfließen. Letztere stellen nun mechanische Hindernisse für den freien Abfluß der Galle dar und rufen Stauung in den Gallenkapillaren hervor. Infolge dessen erfolgen Berstungen der blinden Endigungen der intercellulären Fortsätze und Eindringen von Galle in die perivasculären, lymphatischen Räume, mit allen ihren Folgen. Im 12. Falle kommt es zu solchen Berstungen, und der Patient hat eine starke icterische Färbung der Hautdecken. Im 11. Falle trat der Exitus früher ein, und es kam beim Patienten nicht zu den Erscheinungen des Icterus.

Im 8. Falle finden sich in vielen Acini ebensolche Berstungen der Gallenkapillaren, wie wir sie in den Fällen von mechanischem Stauungsicterus beschrieben. Aber Gallenthromben zu finden gelang uns nicht. Die Ursache für die Berstungen ist in der von uns beobachteten Entwicklung des periportalen Bindegewebes zu suchen, infolge dessen ein Übertritt der Galle in die perivasculären Lymphräume erfolgt.

Im 9. und 10. Falle endlich gelang es uns weder, die Bildung von Thromben, wie im 11. und 12. Falle, noch eine Entwicklung des periportalen Gewebes mit nachfolgender Einschnürung der Gallengänge und Berstung von Kapillaren nachzuweisen, und dennoch war sowohl im 1., wie im 2. Falle Icterus vorhanden, und in den Leberzellen ließen sich reichliche Ansammlungen von Gallenpigmentkörnern nachweisen. Die Ursache des Icterus in den betreffenden Fällen scheint uns in folgendem zu liegen: Im Centrum der Acini hat sich ein um-

fangreicher Zerfall von Leberzellenbalken etabliert, infolge von auf sie drückenden erweiterten Blutkapillaren. Hier ist es sogar bis zum völligen Schwund von Leberbälkchen gekommen, so daß die Wände benachbarter Blutkapillaren aneinander liegen. Spurlos verschwunden sind auch die in diesen Bälkchen gelegenen Gallenkapillaren. Wenn wir uns jetzt in Erinnerung bringen, daß die trabeculären Kapillaren, untereinander anastomosierend, in jedem Acinus Geflechte bilden, so wird es klar, daß beim Untergange eines Teiles ihrer Schlingen der Inhalt der erhaltenen Schlingen freien Abfluß nach außen erhält. Auf diese Weise erhält, beim Untergang der Bälkchen in den zentralen Teilen der Acini, der von spurlosem Zugrundegehen der in ihnen enthaltenen Gallenkapillaren begleitet ist, die Galle aus den intakt gebliebenen Kapillaren einen weiten Abfluß in den Zwischenraum zweier nebeneinander liegender Blutkapillarwände, d. h. in die perivasculären Räume und von hier in das lymphatische System.

Aus all dem bisher gesagten geht hervor, daß es nicht angeht, alle Fälle von cyanotischem Icterus unter eine Kategorie zu bringen, ebensowenig wie das ätiologische Moment für alle ausschließlich in der Bildung der „Gallenthromben" zu suchen. Hierbei ist es notwendig, den Untergang der zentralen Bälkchen und die Entwicklung von periportalem Bindegewebe mit allen ihren Folgen im Auge zu behalten.

Wenn wir nun alle Facta, die wir bei Untersuchung unserer Fälle erhalten haben, als Ergebnisse resumieren, so werden sie sich in folgender Weise ausdrücken lassen:

1. Die trabeculären Gallenkapillaren, die in der Achse der Leberbälkchen verlaufen, verflechten sich zu einem weitmaschigen Geflecht und bilden Ampullen in den Orten der Anastomosen.

2. Die von den trabeculären Kapillaren abgehenden intercellulären Fortsätze enden in der Mehrzahl der Fälle blind, den Gefäßrand des Bälkchens nicht erreichend, und verflechten sich nur um die Knoten des weitmaschigen Geflechtes, das von den trabeculären Kapillaren gebildet wurde, zu kleinmaschigem Netze.

3. Die von den trabeculären Kapillaren abgehenden intra-

cellulären Fortsätze verzweigen sich nicht und enden blind in der Leberzelle, gewöhnlich den Kern nicht erreichend.

4. Eine gegenseitige Berührung der Systeme der Gallen- und Blutkapillaren kommt in der normalen Leber nirgends vor.

5. Beim mechanischen Icterus findet eine Gallenstauung in der Leber statt, in den großen Gallengängen beginnend und sich bis auf die feinsten Verzweigungen derselben ausdehnend. Infolge dessen verlängern sich die inter- und intracellulären Fortsätze, die blinden Endigungen ersterer bersten und die Galle gelangt in die perivasculären Räume.

6. Als Folge der Berstungen der Gallenkapillaren treten im Leberparenchym nekrotische Abschnitte auf.

7. Icterus beim Karzinom und der atrophischen Cirrhose der Leber ist nur eine von den Arten des mechanischen Stauungsicterus.

8. Bei eitriger Cholangitis findet scheinbar ein Zerfall der Gallenkapillarwände statt, wodurch die Galle, außer auf dem Wege durch die zerfallenen größeren Gallengänge in die lymphatischen Gänge, der Glissonschen Kapsel, noch Abfluß in die Zwischenräume zwischen den Leberzellen unmittelbar in die perivasculären Räume erhält.

9. Bei chronischen Blutstauungen in der Leber findet in dem Lumen der Gallenkapillaren und Ampullen eine Ablagerung von festen Gallenteilen, „Gallenthromben“, statt.

10. Nach der Entstehungsart des cyanotischen Icterus lassen sich folgende Arten desselben unterscheiden:

a) Gallenthromben, schaffen ein Hindernis für freien Gallenabfluß und erzeugen dadurch alle Erscheinungen, die in den Gallenkapillaren und im Parenchym der Leber beim mechanischen Stauungsicterus beobachtet werden.

b) Das auf dem Boden einer chronischen Stauung sich entwickelnde periportale Bindegewebe drückt die Gallengänge zusammen und bedingt alle oben genannten Erscheinungen des mechanischen Stauungsicterus.

c) Beim ausgebreiteten Zerfall der Leberbälkchen in den zentralen Teilen der Acini, infolge von Druck der erweiterten Blutkapillaren, gehen auch die in den Bälkchen enthaltenen

Gallenkapillaren zu Grunde, und aus den erhaltenen Kapillaren erhält die Galle freien Abfluß in die perivasculären Räume.

11. Die Resorption von Galle im Organismus hat bei Icterus durch das lymphatische System statt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV, V und VI.

Fig. 1a. Leberzellenbalken einer normalen menschlichen Leber. Der Achse nach verläuft eine trabeculäre Gallenkapillare mit zahlreichen kurzen, intracellulären Ausbuchtungen und mit längeren intercellulären Kapillaren, welche blind endigen, den Blutgefäßrand der Balken nicht erreichend. Färbung nach Eppinger. Zeiß' apochr. homog. Immersion 2 mm, Compens.-Ocular 4.

Fig. 1b. Normale menschliche Leber. Gallenkapillare mit zahlreichen kurzen, intracellulären Ausbuchtungen und zwei längeren intracellulären Kapillaren. Zeiß, apochr. homog. Immersion 2 mm. Compens.-Ocul. 4.

Fig. 2. Fall 1. Querdurchschnitt einer trabeculären Kapillare, von der drei intercellulare und ein intracellularer Fortsatz abgehen. Letzterer bedeutend geschlängelt, reicht bis an den Kern und umringt ihn halbzirkelförmig; er enthält zwei buchtförmige Auftreibungen. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochrom. homog. Immers. 2 mm. Comp.-Ocul. 6.

Fig. 3. Fall 1. Zwei anastomosierende, trabeculäre Kapillaren, mit stark ausgeprägten Erscheinungen der Stauung: starke Schlängelung des Ganges, Erweiterung der Lichtung und varicöse Auftreibungen der Wände. Von dem Kreuzungsorte derselben, der Ampulle, geht nach unten ein langer, bedeutend geschlängelter intracellulärer Fortsatz ab, an seinem Ende eine kolbenförmige Auftreibung aufweisend. In den Zellen werden Pigmentkörner angetroffen. Die perivasculären Räume sind deutlich zu sehen. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochrom. homog. Immers. 2 mm. Comp.-Ocul. 6.

Fig. 4. Fall 1. Scharf ausgeprägte Stauungserscheinungen in den Gallenkapillaren. Die intercellularen Fortsätze verlängert, erreichen den Blutgefäßrand des Bälkchens. Das blinde Ende eines derselben reicht in den perivasculären Raum hinein. Färbung nach Kockel. Leitz, homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ocul. 3.

Fig. 5. Fall I. Eine trabeculäre Kapillare mit fünf von ihr abgehenden, verlängerten, den Gefäßrand erreichenden intercellulären Fortsätzen. Die blinden Endigungen dreier sind geborsten und ihre Lichtung kommuniziert mit den perivasculären Räumen. Färbung nach Kockel. Leitz, homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Oc. 3.

Fig. 6. Fall 1. Unten Querdurchschnitt durch zwei trabeculäre Kapillaren, die vermittelst intercellulärer Fortsätze anastomosieren. Das Ende des einen Fortsatzes ist geborsten, und die Wände

desselben sind nach außen auseinander geschlagen, wobei die Lichtung dieses durch den Riß hervorgerufenen Trichters mit dem perivasculären Raum kommuniziert. Die dem Risse anliegenden Zellen sind auseinandergedrängt. Färbung nach Kockel. Leitz, homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.

Fig. 7. Fall I. Zwei untereinander anastomosierende trabeculäre Kapillaren mit starken Stauungserscheinungen. Zwei einander gegenüber liegende intercellulare Fortsätze, die von der vertikalen Kapillare abgehen, sind geborsten, und die sie umgebenden Zellen sind auseinandergewichen. Dank diesem Umstande erhält man den Eindruck, als ob eine trabeculare Kapillare quer durchrissen sei. Färbung nach Kockel. Zeiß, homog. apochrom. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 6.

Fig. 8. Fall 2. Im Zentrum ein kleiner, nekrotischer Abschnitt mit den Überbleibseln einer geborstenen Gallenkapillare. Rechts davon eine allseitig isolierte Ampulle, links davon eine einseitig isolierte trabeculäre Kapillare. Färbung nach Kockel. Zeiß, apochr. homog. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 6.

Fig. 9. Fall 3. Peripherischer Abschnitt eines Acinus in der Nähe der Glissonschen Kapsel. Die Leberzellen liegen regellos durcheinander und sind voneinander abgedrängt. Im Zentrum zwei lange und teilweise quer getrennte trabeculäre Kapillaren. In der oberen sind nur eine Wand und die Enden der andern erhalten. Der mittlere Abschnitt dieser Wand ist verschwunden und an Stelle derselben liegen nekrotisch zerfallende Zellen. In der unteren Kapillare ist die eine Wand erhalten, mit buchtförmigen Vertiefungen ausgestattet, die zwischen die einzelnen Zellen dringen (intercelluläre Fortsätze). Die andere Wand ist in einzelne Abschnitte zerfallen und ist als dunkler Saum der auseinandergedrängten Zellen, die der erhaltenen Wand gegenüberliegen, zu sehen. Manche Zellen sind in kernlose Schollen mit Gallenpigmentkörnern verwandelt. Färbung nach Eppinger. Leitz, homog. Immers. $\frac{1}{12}$, Ocul. 2.

Fig. 10. Fall 6. Trabeculäre Kapillare, leicht ausgedehnt. In ihrer rechten Wand befindet sich ein Defekt von beschränkter Ausdehnung. Färbung nach Kockel. Leitz, homog. Immers. $\frac{1}{12}$. Ocul. 3.

Fig. 11. Fall 6. Zwei ausgedehnte Ampullen, die durch eine kurze Kapillare in Verbindung stehen. Links von der unteren geht ein langer, trabeculärer Gang mit Defekt von beschränkter Ausdehnung in einer Wand. Färbung nach Kockel. Leitz, homog. Immers., $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.

Fig. 12. Fall 7. Ausgedehnter Zerfall von Gallenkapillaren. Oben ein langer, schlingenförmiger, trabeculärer Gang mit zwei Wänden. Eine derselben weist auf ihrem Verlaufe zuerst einige begrenzte

Defekte auf, um dann ganz zu verschwinden, und setzt sich als kaum bemerkbare punktierte Linie fort. Im Gefolge dieser hört auch die andere auf, zu existieren. Rechts oben befindet sich eine quer zerfallene Ampulle, die das Aussehen dreier gegeneinander gerichteter Trichterhöhlungen hat, links unten und im Zentrum zwei Ampullen, die durch eine dünne, teils punktierte Linie verbunden sind, die das Überbleibsel einer Gallenkapillarwand bildet. Die Leberzellen enthalten Körner von Gallenpigment. Vier derselben sind mit solchem vollgestopft und sind in schwarze, formlose, körnige Schollen verwandelt. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochr. homog. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 4.

Fig. 13. Fall 7. Zwischen eng aneinanderliegenden Zellen eines Leberbälkchens finden sich einige feine, schwarze, unterbrochene Streifen, die Überbleibsel einer Gallenkapillare. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochr. homog. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 4.

Fig. 14. Fall 8. Trabeculäre Kapillare, die zwei intercelluläre Fortsätze abgibt. Das Ende des linken ist geplatzt und seine Lichtung kommuniziert mit dem perivasculären Raume durch einen, bei der Berstung gebildeten Trichter. Ein wenig höher nach rechts von der trabeculären Kapillare geht ein intracellulärer Fortsatz ab, der den Kern der Leberzelle erreicht, dabei ausgedehnt ist und Trichterform besitzt, deren Höhlung zur trabeculären Kapillare gerichtet ist. Im unteren Teile des Bildes enthalten die Leberzellen reichliche Ansammlungen von Pigmentkörnern. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochr. homog. Imm. 2 mm, Comp.-Ocul. 4.

Fig. 15. Fall 11. Im Zentrum eine Blutkapillare mit perivasculärem Raume. Rechts eine ausgedehnte Ampulle mit in ihrer Lichtung enthaltenen schwarzen Körnern von verschiedener Größe. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochr. homog. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 4.

Fig. 16. Fall 12. Unten eine Gallenampulle mit in ihr enthaltenem „Gallenthrombus". Letzterer geht auch in die von ihr abgehenden Gallenkapillaren über. Links eine ausgedehnte trabeculäre Kapillare, ausgestattet mit varicösen Auftreibungen. Ihre Lichtung ist mit einem großen „Gallenthrombus" ausgefüllt. Von der trabeculären Kapillare gehen zwei intercellulare Fortsätze ab, die geborsten erscheinen. Die Zellen, die den Riß umgeben, sind voneinandergedrängt. Rechts vom Risse ein kleiner nekrotischer Abschnitt, der ansehnliche Ansammlung von Gallenpigmentkörnern enthält. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochr. homog. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 4.

Fig. 17. Fall 12. Rechts oben eine ausgedehnte Gallenampulle mit einem sich bildenden „Gallenthrombus". In selbigem kann man ein-

zelne Schollen, aus denen er zusammengesetzt ist, unterscheiden. Links zwei ausgedehnte Ampullen mit fertigen „Gallenthromben“, die sich in Form eines Stranges auf die sie verbindende Gallenkapillare fortsetzen. Die ganze Figur erinnert an eine Hantel. Links unten eine ebensolche Ampulle mit fertigem Thrombus. Färbung nach Eppinger. Zeiß, apochr. homog. Immers. 2 mm, Comp.-Ocul. 4.

XI.
Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

Von
Dr. med. K. Kishi,
Professor an der medizinischen Schule auf Formosa.)

(Hierzu 3 Abbildungen im Text.)

Diese Arbeit steht in Zusammenhang mit einer später erfolgenden Publikation über die Struma. Da ich es mir zur Aufgabe gemacht habe, über diese Krankheit Forschungen anzustellen, so mußte ich mir vorerst über die Physiologie des genannten Organs Klarheit schaffen. Denn unsere Kenntnisse darüber sind immer noch mangelhaft, trotzdem viele Forscher, Physiologen wie Chirurgen, bemüht gewesen sind, diese Lücken unseres Wissens auszufüllen. Über die Funktionen der Schilddrüse ist zwar im letzten Decennium viel gearbeitet und publiziert worden. Wir kennen jedoch außer Struma, Cretinismus und Basedowscher Krankheit keine spezifischen Erkrankungen derselben. Außerdem sind wir über den Zusammenhang der Schilddrüse mit anderen lebenswichtigen Organen gar nicht unterrichtet, weil die Untersuchungen über physiologisch-chemische Vorgänge und pathologisch-histologische Veränderungen der verschiedenen Organe an thyreoidectomierten Tieren nicht in erwünschtem Maße ausgeführt worden sind.

Um diese causalen Fragen zu beantworten, habe ich drei Wege eingeschlagen: erstens die Exstirpation der Schilddrüse, zweitens Stoffwechselversuche, drittens die Untersuchung der pathologischen Veränderungen verschiedener Organe (Eingeweide, Nerven, Blut) der thyreoidectomierten Tiere.

Als Versuchstiere habe ich Hunde, Katzen, Kaninchen und Ziegen benutzt.

I. Schilddrüsen-Exstirpationen.

Seit kaum 20 Jahren kennen wir das Wort „Kachexia strumipriva“ Kochers. Dieser Autor hat zuerst im Jahre 1883 cretinistische Erscheinungen bei einem 1874 von ihm thyreoydectomierten Mädchen beobachtet. Als Reverdin zwei ebensolche Fälle mitteilte, stellte Kocher an seinen sämtlichen Patienten, bei denen er totale Exstirpation der Schilddrüse vorgenommen hatte, Untersuchungen an. Darauf hat er viele eigentümliche Erscheinungen gesehen, und diesem Symptomenkomplex gab er den Namen „Kachexia strumipriva“.

Obgleich vor Kocher viele Forscher, wie Astley Cooper, Rapp, von Bardeleben, Maigien und Schiff mit der Exstirpation der Schilddrüse bei Tieren sich beschäftigten, so hat außer dem letzten Autor niemand die Gefährlichkeit der genannten Operation erkannt. Erst nach Kochers Publikation erklärten mehrere Forscher, Colzi, Wagner, Sanguirico und Canulis, Zesas, Rogowitsch, Fuhr usw. mit Übereinstimmung die Gefährlichkeit der Exstirpation der Schilddrüse. Insbesondere machte der Engländer Horsley den ersten Versuch an Affen und bemerkte, daß nach der Totalexstirpation der Schilddrüse die Tiere in einen eigentümlichen Zustand verfielen, welcher mit Myxödem identisch ist.

Dem gegenüber behauptete damals H. Munk, gestützt auf seine Tierexperimente, daß die Schilddrüsen nur eine unwesentliche Bedeutung für die Erhaltung des Lebens haben und betonte, daß alle Erscheinungen, ja selbst der Tod durch Nervenverletzungen verursacht seien. Auch Drobnik teilte seine Meinung. Arthaud und Magon haben im Jahre 1891 die Folgeerscheinungen der Schilddrüsenexstirpation auf eine traumatische Neuritis zurückgeführt. Aber anderseits haben noch viele Forscher, Horsley, Fano, Ewald, Fuhr, Weil, v. Eiselsberg, Halsted, Vassale u. a. hintereinander durch mehrere Tierversuche die hohe Bedeutung der Schilddrüse für das Leben bestätigt.

Wenn auch später wieder Munk und neuerlich Katzenstein nach Tierversuchen die Bedeutungslosigkeit der Schild-

drüsen behauptet haben, wird ihnen wohl niemand Glauben schenken. Die hohe Bedeutung der Schilddrüsen ist von namhaften Autoren anerkannt. Die Frage jedoch, was für eine Tätigkeit die Schilddrüse verrichtet, oder in welchem Grade die Funktionen derselben für das Leben des Besitzers maßgebend sind, d. h. also, wie lange können Menschen und Tiere überhaupt ohne Schilddrüse leben, entzieht sich immer noch unserer Kenntnis. Ich will mich zuerst mit der letzten Frage beschäftigen.

Bevor ich die Ergebnisse meiner Tierversuche mitteile, möchte ich zuerst die Forschungsresultate einiger Autoren in beifolgenden Tabellen übersichtlich zusammenstellen.

A. Tabelle I. Katzen.

Versuchstiere	Beginn der Zuckungen und Tetanie n. d. Op.	Lebensdauer n. d. Op.	Todesart	Körpergewicht bei der Op.	Körpergewicht nach d. Op.
		Zesas' Versuch.			
Katze	—	115 Tage	gestorben	—	—
		De Quervains Versuche.			
Katze	17. Stunde	7 Tage	gestorben	1735,0	1600,0
"	3. Tag	9 "	"	2180,0	1600,0
"	2. "	9 "	"	1810,0	1250,0
"	2. "	8 "	getötet	3240,0	1700,0
"	15. Stunde	7 "	"	2720,0	2330,0
		Munks Versuche.			
Katze I—VI	am 2.—3. Tage	7—34 Tg.	gestorben	—	—
" VII	" 8. "	7—34 "	"	—	—
" VIII	" 9. "	7—34 "	"	—	—
" IX	" 12. "	7—34 "	"	—	—
" X	am 3.—5. und 53.—58. Tage	58 "	"	—	—
" XI	am 8.—12.—42. 100.—105.—125. 150.—154. Tage	339 "	getötet	2500,0	2800,0
" XII	am 64.—71. Tg.	103 "	gestorben	4050,0 23 T. n. d. Op.	2300,0
" XIII	am 18.-53.-55.-62. Tage	290 "	getötet	2800,0 23 T. n. d. Op.	3450,0
" XIV	keine	296 "	"	2400,0 9 T. n. d. Op.	2750,0

Wie man in den A-Tabellen sieht, sind nicht alle thyreoidectomierten Tiere gestorben. Da über 50 p. c. der Affen und Kaninchen, etwa 25 p. c. der Hunde und Katzen gar nicht oder nur leicht und vorübergehend erkrankt sind, so behauptet

A. Tabelle II. Hunde.

Versuchstiere	Beginn der Zuckungen und Tetanie n. d. Op.	Lebensdauer n. d. Op.	Todesart	Körpergewicht bei der Op.	Körpergewicht nach d. Op.
		Zesas' Versuche.			
Hund	—	3 Stund.	gestorben	—	—
„	—	92 Tage	„	—	—
„	—	130 „	„	—	—
		De Quervains Versuche.			
Hund	am 4. Tage	15 Tage	getötet	10600,0	7900,0
„	„ 3. „	10 „	„	13150,0	10700,0
„	„ 2. „	11 „	spontan	6130,0	4200,0
„	„ 3. „	68 „	getötet	8330,0	5800,0
„	„ 3. „	21 „	„	5440,0	3220,0
		Munks Versuche.			
Hund I—XI	am 2.—4. Tage	2—12 Tg.	gestorben	—	—
„ XII	am 10. Tage	153 Tage	getötet	4850,0	5300,0
„ XIII	keine	23 „	gestorben (Pneumonie)	—	—
„ XIV	„	44 „	gestorben (Räude)	5100,0	3300,0
„ XV	„	129 „	getötet	7300,0	6800,0
„ XVI	„	154 „	„	5500,0	7000,0
		Blums Versuche.			
Hund	keine	28 Tage	gestorben	—	—
„	„	97 „	„	6680,0	4810,0 1 W. v. d. Tod.
„	starke Krämpfe	114 „	„	13720,0	11450,0 10 T. v. d. Tod.
„	keine	26 „	„	4830,0	3250,0 3 T. v. d. Tode
„	Tetanien, Zuck.	52 „	„	6000,0 10 T. n. d. Op.	5400,0 1 T. v. d. Tode
„	„	9 Monate	„	7670,0 1 W. n. d. Op.	2150,0 10 T. v. d. Tod.
„	keine	94 Tage	„	6450,0 10 T. n. d. Op.	5300,0 1 T. v. d. Tode
„	starke Krämpfe	8 „	„	6000,0 3 T. v. d. Op.	5000,0 4 T. v. d. Tode
„	Zuckungen	9 „	„	?	?

Munk immer noch, die Schilddrüsen seien keine lebenswichtigen Organe. Zu diesem Ergebnisse von Munk machte aber bald von Eiselsberg kritische Bemerkungen. Er sagte: deshalb gerade, wie Munks Experimente bewiesen, in denen von 14 Katzen 11 an Tetanie gestorben und von 20 Kaninchen nur 3 Tiere ganz erscheinungslos geblieben sind, ist die Schilddrüse kein entbehrliches Organ, sondern ein Organ, welches

A. Tabelle III. Affen und Kaninchen.

Versuchstiere	Beginn der Zuckungen und Tetanie n. d. Op.	Lebensdauer n. d. Op.	Todesart	Körpergewicht bei der Op.	Körpergewicht nach d. Op.
		Munks Versuche.			
Affe I	am 2. Tage	5 Tage	gestorben	—	—
„ II	„ 4. „	14 „	„	—	—
„ III	am 48.—60. Tg.	77 „	„ (Pneumonie)	—	—
„ IV	am 3. Tage	211 „	getötet	2000,0	2000,0
„ V	keine	36 „	gestorben	2600,0	2700,0
„ VI	„	38 „	„	1400,0	1050,0
„ VII	„	40 „	„	1450,0	1550,0
„ VIII	„	48 „	„	4350,0	3700,0
„ IX	„	110 „	„	—	—
„ A	am 1.—2. Tage	2—9 „	„	—	—
„ D	am 4.—5.—61.—76. Tage	76 „	„	—	—
„ H	keine	40 „	„	8350,0	7400,0
„ B	am 5.—9. Tage	30 „	„	—	—
„ C	am 3.—14.—23.—24. Tage	35 „	getötet	—	—
„ E	am 2.-12.-22.-25.-35.-44.-66.-Tage	262 „	gestorben	3900,0	4500,0
„ F	am 3.-6.-8. Tage	272 „	„	3900,0	4850,0
Kaninch. I—II	—	1—2 „	„	—	—
„ III—VII	III-VI am 1.-3. VII am 6. Tage	1—9 „	„	—	—
„ VIII	am 2. Tage	69 „	„	—	—
„ IX	am 6.—10. Tage	58 „	„	—	—
„ X—XVI	keine	34-55-64-104-115-123 Tage	„	—	—
„ XVII-XX	„	64-84-93-158 Tage	getötet	—	—

durch innere Sekretion ein wichtiges Sekret liefert, bezw. toxische Stoffwechselprodukte zerstört.

Die Ergebnisse meiner Tierexperimente ersieht man aus folgenden Tabellen.

Aus der B.-Tabelle I sieht man, daß von den 24 thyreoidectomierten Hunden 7 Tiere nach 10 und 4 nach 16 Tagen gestorben sind. Ferner sind noch 5 Tiere am 23., 31., 40., 44. und 51. Tage nach der Thyreoidectomie gestorben. Die übrigen sind teils ohne Zuckung oder Tetanie, teils mit vorübergehenden Erscheinungen länger als 2 Monate am Leben geblieben. Man ist also gezwungen, anzunehmen, daß wenig-

B. Tabelle I. Hunde.

Versuchstiere	Beginn der Zuckungen und Tetanie n. d. Op.	Lebensdauer n. d. Op.	Todesart	Körpergewicht bei der Op.	Körpergewicht nach d. Op.
Hund I	Zuck. am 5. Tag	198 Tage	getötet	3750,0	7040,0
„ II	Tetanie 7. Tag	7 „	gestorben	11200,0.	8720,0
„ III	keine	11 Mon.	lebt	10900,0	—
„ IV	Zuck. 4—5 Mon. n. d. Op.	183 Tage	getötet	2630,0	7700,0
„ V	keine	10 „	gestorben	2500,0	1500,0
„ VI	„	15 „	„	1800,0	1410,0
„ VII	„	18 „	„	1725,0	?
„ VIII	„	7 „	„	2590,0	?
„ IX	Zuck. 3.—5. Tag	13 „	„	3960,0	2644,0
„ X	Zuck. am 3. Tag	4 „	„	6680,0	5985,0
„ XI	keine	61 „	getötet	3490,0	4770,0
„ XII	„	9 „	gestorben	2880,0	1860,0
„ XIII	„	90 „	getötet	2840,0	3880,0
„ XIV	„	44 „	gestorben	3750,0	2560,0
„ XV	„	51 „	„	3980,0	3830,0
„ XVI	„	31 „	„	1290,0	1040,0
„ XVII	„	84 „	„	3170,0	3250,0
„ XVIII	„	71 „	getötet	2900,0	3150,0
„ XIX	Zuck. am 7. Tag	12 „	gestorben	2700,0	1800,0
„ XX	keine	16 „	„	2000,0	1220,0
„ XXI	„	9 „	„	2100,0	1620,0
„ XXII	„	40 „	„	5100,0	4050,0
„ XXIII	„	61 „	getötet	6370,0	6150,0
„ XXIV	„	23 „	gestorben	4120,0	3050,0

stens 33 p. c. von thyreoidectomierten Tieren nicht direkt infolge der Operation sterben.

Dagegen sind die Katzen meistens innerhalb 2 Wochen nach der Operation gestorben; nur eine Katze, bei welcher ich eine Glandula parathyreoidea zurückgelassen hatte, ist ganz unverändert am Leben geblieben, was nicht sehr für Munks Ansicht spricht.

An Affen machte zuerst Horsley Exstirpationsversuche, 17 an der Zahl, und bemerkte, daß in einigen Fällen acute Tetanie, in anderen chronische Erkrankung (Myxödem) vorkamen. Diese Angabe von Horsley wurde bald von Murray und W. Edmunds bestätigt. Obgleich von Eiselsberg nur einen einzigen Affen operierte und äußere Zeichen von Myxödem nicht nachweisen konnte, vermutet er doch, daß es, wie Horsley angibt, vorkommen kann. Munk, der an 17 Affen experimentierte, hat niemals Symptome von Myxödem oder Cretinismus gefunden. Meine Ergebnisse haben die Richtigkeit von

B. Tabelle II.

Versuchstiere	Beginn der Zuckungen und Tetanie n. d. Op.	Lebensdauer n. d. Op.	Todesart	Körpergewicht bei der Op.	Körpergewicht nach d. Op.
		Katzen.			
Katze I	keine	6 Tage	gestorben	3000,0	2560,0
„ II	„	6 „	„	2400,0	1970,0
„ III	„	4 „	„	2820,0	2600,0
„ IV	„	3 „	„	1000,0	820,0
„ V	starke Zuck. u. Tetanie	8 „	„	1100,0	750,0
„ VI	keine	1 „	„	1360,0	1270,0
„ VII	Zuck. u. Tetanie	3 „	„	1960,0	1580,0
„ VIII	Zuck. u. starke Tetanie	14 „	„	2570,0	1020,0
„ IX	keine	8 „	„	2440,0	1720,0
„ X	„	lebt	—	2150,0	—
„ XI	Zuck. u. Tetanie	14 Tage	gestorben	2570,0	1500,0
„ XII	keine	3 „	„	1500,0	1020,0
		Affen.			
Affe I	am 1. Tage	20 Tage	gestorben	4430,0	3410,0
„ II	am 12.—35. Tg.	35 „	getötet	4530,0	4140,0
„ III	„ 6.-13.-32. Tg.	lebt	—	4130,0	—
„ IV	am 8. Tage	„	—	4070,0	—
„ V	keine	„	—	3450,0	—
„ VI	am 2.-3.-7.-9. T.	„	—	2690,0	—
		Kaninchen.			
Kaninchen I	keine	15 Tage	gestorben	1800,0	1010,0
„ II	„	11 „	„	1200,0	460,0
„ III	„	34 „	„	1200,0	760,0
		Ziegen.			
Ziege I	keine	13 Tage	gestorben	7500,0	7850,0
„ II	„	6 Monate	„	13160,0	12800,0

Munks Experimenten bestätigt. Bei meinen Tieren haben sich niemals die Symptome des Myxödems ausgebildet; nie sind die Affen geistig schwach und apathisch geworden; nie ist die Haut des Gesichts, des Bauches usw. angeschwollen, und nie sind die Haare ausgefallen. Nur zeigte das Tier nach der Operation eine Veränderung der Gesichtsfarbe, welche 1—2 Tage nach der Operation blau-rot, d. h. leicht cyanotisch wurde. Wenn auch bei manchen Tieren sich bald Zuckungen, bald Tetanie einstellten, waren sie jedoch betreffs der Zeit ihres Auftretens und ihrer Intensität verschieden. Der vierte Affe ist an der Tetanie gestorben. Bei dem zweiten war am 35. Tage nach der Operation der tetanische Anfall so heftig, daß das

Tier durch den Krampf hin- und hergeworfen wurde; als ich ihm einige Nervenstämme herausschneiden wollte, ist es infolge der Narkose verendet. 4 andere Tiere sind, ohne irgend welche Erscheinungen von Myxödem zu haben, am Leben geblieben, nachdem sie mehr oder minder starke Zuckungen gehabt hatten. Es ist mir daher höchst zweifelhaft, ob nach der Thyreoidectomie an Affen überhaupt Myxödem vorkommen kann.

Um die Richtigkeit der beiden Behauptungen, Munks einerseits und von Eiselsbergs andrerseits, auf Grund meiner eigenen Experimente zu beurteilen, habe ich mir folgende zwei Fragen vorgelegt:

1. Wenn die Schilddrüse kein lebenswichtiges Organ wäre, warum sterben die Tiere oftmals nach der Totalexstirpation unter eigentümlichen Erkrankungen?

II. Wenn die Schilddrüse ein absolut lebenswichtiges Organ wäre, warum sind die schilddrüsenlosen Tiere manchmal gar nicht oder nur leicht und vorübergehend erkrankt?

Allerdings wurde diese letzte Frage schon seit längerer Zeit durch die physiologische Funktion der Glandulae parathyreoideae erklärt. Bevor ich also der Frage näher trete, muß ich vorerst mit diesem Organ mich beschäftigen.

Über die physiologische Funktion der Glandulae parathyreoideae machte Gley eine bahnbrechende Arbeit. Gley hatte ausdrücklich betont, daß die Glandula parathyreoidea mit accessorischen Schilddrüsen gar nichts zu tun hat. Er betrachtet die Glandula parathyreoidea als embryonale Schilddrüsenkeime und sagt: „Le caractère embryonaire des bourgeons glandulaires tend à s'effacer: la glandule parait évoluer vers le type définitif de la glande thyreoide normale.“ Betreffs dieser Angaben machte zuerst Moussu ganz andere Erfahrungen; er konnte nämlich keinen Unterschied zwischen der Thyreoidectomie complète und incomplète von Gley bemerken und stellte dessen Angaben in Abrede. Bald kam er jedoch nach weiteren Forschungen zu folgendem Schluß: „L'éxistence de deux fonctions distinctes: l'une thyroidienne, dont la suppression n'amène que des troubles chroniques; l'autre parathyroidienne, dont la suppression ‚provoque des accidents aigus.“

Andrerseits wurde die Angabe von Gley von verschiede-

nen Forschern, Hofmeister, Christiani, Edmunds, Rouxeau und anderen bestätigt. Blumenreich und Jacoby kamen durch ihre Untersuchungen zu ganz anderen Resultaten; hier seien Auszüge aus ihren Schlußsätzen angeführt:

1. „Es besteht keine histologische Verwandtschaft zwischen Schilddrüsen und Nebendrüsen des Kaninchens.“

3. „Die Zurücklassung oder Mitentfernung der Nebendrüsen bei der Thyreoidectomie hat keinen Einfluß auf die Lebensprognose des Tieres; bezüglich der Folgeerscheinungen ist zu bemerken, daß sowohl complet wie incomplet thyreoidectomierte Kaninchen zum Teil kachektisch werden, zum Teil der Kachexie entgehen.“

6. „Die histologische Untersuchung der im Körper verbliebenen Nebendrüsen ergab keine Strukturveränderung, also auch keine Umwandlung in Schilddrüsengewebe.“

7. „Auf Grund unserer Versuche müssen wir den Nebendrüsen des Kaninchens, im Gegensatz zu den anderen Autoren, eine direkte, physiologische Beziehung zur Schilddrüse absprechen.“

Dementgegen wissen wir wieder durch eine neue Arbeit von Benjamins, daß die Glandulae parathyreoideae bei Tieren und Menschen physiologische Bedeutung haben; seine Resultate sind folgende:

1. „Die Glandula parathyreoidea hat bei Tieren eine physiologische Bedeutung, welche noch nicht näher bekannt ist. Obwohl eine Zusammenwirkung mit der Schilddrüse nicht unmöglich ist, so äußert sie sich doch in einer anderen Richtung.“

2. „Das Organ hat eine selbständige Anlage, die beim Menschen wahrscheinlich in der vierten Kiementasche zu finden ist.“

4. „Es hat von den frühesten Stadien an einen von der Thyreoidea verschiedenen Bau.“

5. „In bestimmten Variationen der Zellformen wäre das Substrat der Funktion zu suchen. Das Colloid ist dabei Nebenprodukt.“

6. „Bei regressiven sowohl, als bei progressiven Veränderungen der Schilddrüse bleibt die Glandula parathyreoidea normal, oder sie verändert sich nur insoweit, als sie auf mechanischem Wege in ungünstige Verhältnisse gebracht wird.“

Obwohl im letzten Decennium viele Forscher mit der physiologischen Bedeutung der Glandula parathyreoidea sich beschäftigt haben, kommen wir jedoch zurzeit noch nicht zum Ziele. Als ich gerade Tierversuche über dieses Organ anfangen wollte, bot sich mir die gute Gelegenheit, dasselbe bei zahlreichen Hunden untersuchen zu können. In der Stadt Taihoku kamen einige Lyssafälle vor. Darauf ordnete die Polizei an, alle herrenlosen Hunde zu erschießen. Ich bekam all diese Kadaver und untersuchte an ihnen die anatomischen Verhältnisse zwischen der Glandula parathyreoidea und der Schilddrüse.

C. Tabelle I. Gewicht der Schilddrüsen der Hunde.

Zahl der Versuchstiere	Rechtsseitige			Linksseitige		
	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel
152	0,8	0,214	0,453	0,84	0,22	0,466

C. Tabelle II.

Zahl der Versuchstiere	Zahl d. Gl. parathyreoid.-haltigen Schilddrüsen		Zahl der Gl. parathyreoideae		Gewicht der Gl. parathyreoidea	
152	L. 149	R. 146	L. 160	R. 170	L. 0,01479	R. 0,01489

Wie ich in obigen Tabellen zeige, habe ich im ganzen bei 152 Hunden Untersuchungen vorgenommen. Da bemerkte ich, daß die linken Schilddrüsen immer etwas größer als die rechten sind. Beide Schilddrüsen besitzen nicht immer die Glandula parathyreoidea; sie fehlt manchmal auf einer Seite (6 p. c.), aber es kann auch auf einer Seite mehr als eine vorkommen. Eine Glandula parathyreoidea wiegt durchschnittlich nur 0,014, also etwa ein Dreißigstel von einer Schilddrüse; nur selten wiegt sie 0,1—0,2 g.

Was die Struktur der Glandulae parathyreoideae betrifft, so haben diese vor etwa 20 Jahren zuerst Sandström, dann viele Forscher, wie Cohn, Tourneux et Verdun, Schaper, Schreiber, Ebner u. a. schon ziemlich genau studiert und beschrieben. Neuerlich veröffentlichte Benjamins eine Arbeit über die Glandula parathyreoidea und teilt die Zellen in drei Hauptgruppen:

1. „Die Hauptmasse besteht aus Zellen, die im Durchschnitt etwas größer sind als diejenigen der Glandula thyreoidea und ziemlich starke Kernfärbung und sehr schlechte Pro-

toplasmafärbung besitzen. Die Grenzen der Zellen sind deutlich als feine Linien sichtbar."

2. „Große Zellen mit kleinem, stark gefärbtem Kern, stark körnigem, deutlich gefärbtem Protoplasma und sehr scharf konturierten Zellengrenzen."

3. „Die Pallissadenreihe."

Dieser Autor behauptet ferner in der Schlußbemerkung, daß die Zellen in Größe, Form und Verhalten gegen Tinktionsmittel dieselben Bilder zeigen, wie wir sie bei anderen funktionierenden Organen, deren verschiedene Zellen sich im Zustande der Ruhe und Funktion befinden, sehen.

Durch Untersuchungen von nicht weniger als hundert Drüsen bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß in den Glandulae parathyreoideae zwei verschiedene Zellenformen zu unterscheiden sind. Die eine ist genau gleichartig mit den Zellen, welche zuerst von Sandström aufgefunden und von Ebner in Köllikers „Handbuch der Gewebelehre des Menschen" genau beschrieben sind; die Kerne sind rundlich, haben eine Größe von 3,5—4,5 μ; Zellprotoplasma fein körnig und sehr spärlich, bildet oft nur eine ganz dünne Zone um den Kern. Die andere hat einen ovalen Kern, eine Größe von 6—7 μ und stark körniges, deutlich zu färbendes Protoplasma.

Die Anordnung dieser Zellen beschrieb schon Sandström seinerzeit ganz richtig; er teilte sie nämlich in folgende drei verschiedene Variationen ein:

1. Oft sieht man eine einzige, zusammenhängende Zellmasse, durchzogen von einem ziemlich dichten Kapillarnetze.

2. In anderen Fällen besteht das Drüsenparenchym aus netzartig miteinander zusammenhängenden Zellbalken, deren Maschen von den Blutgefäßen und dem diese umgebenden Bindegewebe ausgefüllt sind.

3. Endlich findet man zuweilen auch die Drüsenzellen zu mehr oder weniger zahlreichen runden Klümpchen, „Follikeln", vereinigt; nicht selten finden sich diese drei verschiedenen Typen nebeneinandor in einer Drüse, zuweilen ist in der ganzen Drüse nur eine Form vertreten.

Dieser Einteilungsweise von Sandström stimme ich zu. Ich muß hier nur hinzufügen, wie die oben erwähnten zwei

verschiedenen Formen der Zellen in diesen drei Typen verteilt sind. Am ersten Typus nahm nur die Form von Epithelzellen teil, die andere kam nie darin vor, und zwischen den Zellen findet sich überall Zwischensubstanz, welche eine fein netzartig faserige Struktur hat. Was Ebner in Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen beschreibt und gezeichnet hat, ist nichts anderes, als der erste Typus mit der ersten Form Epithelzellen.

Im zweiten Typus fand ich meistens die zweite Form von Epithelzellen, jedoch recht oft eine Übergangsform von der ersten zu der zweiten. Diese Übergangsform ist etwa folgende: die Kerne rundlich und ziemlich groß; Protoplasma feinkörnig, jedoch nicht spärlich, sondern reichlich.

Endlich im dritten Typus fand sich nur die zweite Form von Epithelzellen. Ich muß gleich einige Bemerkungen über die Zellen, welche die Follikel bilden, machen. Diese Zellen sind bei den kleinen Follikeln, welche eben im Wachsen begriffen sind, immer eine typische zweite Form von Epithelzellen, aber bei einem großen cystenartigen Follikel sind sie von der zweiten Form etwas verschieden; nämlich die Kerne sind etwas kleiner, bald rundlich, bald oval; Zellprotoplasma nicht feinkörnig. Diese Zellform muß nach meiner Ansicht ein erschöpfter oder ruhender Zustand von Drüsenzellen sein. Durch diesen histologischen Befund kann ich mit Recht sagen, daß die Glandula parathyreoidea physiologisch funktionieren muß. Also wenn die Glandula parathyreoidea den ersten Typus mit der ersten Form von Epithelzellen zeigt, so ist sie im embryonalen Stadium; wenn sie den zweiten Typus mit der Übergangsform von Epithelzellen zeigt, so beweist es, daß sie in ihrer Entwicklung weiter vorgeschritten ist; endlich wenn sie den dritten Typus mit der zweiten Form von Epithelzellen zeigt, so ist sie in einem funktionierenden Zustande. Darum bin ich der Ansicht, daß, wenn irgendwo in einer Drüse dieser letztere Typus sich findet, die betreffende entweder funktioniert oder einmal in Tätigkeit gewesen ist. Ein solches Bild ist allerdings sehr selten zu finden, also die Glandula parathyreoidea ist bei gesundem Organismus nicht immer in Tätigkeit. Daher bezweifle ich, daß dieses Organ nach der Exstirpation der Schild-

drüse so prägnant funktionieren kann, wie es Gley u. a. behaupten. Die Richtigkeit dieser meiner Behauptung konnte ich auch durch folgende Tierexperimente klar legen. Trotzdem ich bei verschiedenen Tieren die Glandulae parathyreoideae absichtlich zurückgelassen hatte, sind sie doch oft unter denselben Erscheinungen gestorben, wie bei Totalexstirpation.

Tierversuch I.

1. Katze, weiblich. Körpergewicht 1100,0. Am 20. II. exstirpierte ich nur die Schilddrüsen, je eine Glandula parathyreoidea blieb zu beiden Seiten zurück.

22. II. Puls und Atmung frequent, starke tetanische Krämpfe an den Vorderbeinen, Muskelzuckung an den Hinterbeinen, leichte Zuckungen im Nacken und an den Rückenmuskeln.

23. II. Erscheinungen haben nachgelassen.

24. II. Erscheinungen erhöht.

25. II. Atmung langsam, in stehender Stellung Krampfanfall. Von diesem Tage an wurde das Tier komatös.

27. II. gestorben. Körpergewicht 750,0.

2. Hund, weiblich. Körpergewicht 2880,0. Operiert am 4. April 1903. Exstirpation der Schilddrüsen ohne Entfernung der beiderseitigen Glandulae parathyreoideae.

26. IV. Ziemlich hinfällig.

27. IV. Lag den ganzen Tag mit leichten Zuckungen.

28. IV. Ebenfalls liegend, mit Atemnot.

30. IV. Atmung langsam; Abmagerung. Diese Erscheinungen dauerten bis zum 2. Mai, das Tier starb am 3. früh. Körpergewicht 1860,0. Nach der Operation bis zum Tode hatte es alle Nahrung zurückgewiesen.

3. Katze, weiblich. Körpergewicht 2440,0. Operiert am 3. Mai. Beide Glandulae parathyreoideae zurückgelassen.

5. V. Appetitlos, läuft mit sicherem Gang, ohne Krämpfe oder Zuckungen.

6. V. Körpergewicht 2125,0.

7. V. Appetitlos, bedeutende Abmagerung; viel Eiweiß im Harn.

8. V. Matt und hinfällig, gar kein Appetit.

10. V. 3 Uhr nachmittags tot. Körpergewicht 1720,0.

4. Hund, männlich. Körpergewicht 1290,0. 10. V. ohne Narkose operiert. In der linken Seite blieb eine Glandula parathyreoidea zurück.

11. V. Etwas hinfällig.

12. V. Befinden wohl.

15. V. Körpergewicht 1720,0.

1. VI. Nahm wenig Nahrung zu sich, fortwährend Schlaf.

5. VI. Appetitlos, schläft ruhig.

8. VI. Komatös, Atmung langsam.

10. VI. Tod. Körpergewicht 1040,0.

5. Kaninchen, weiblich. Körpergewicht 1040,0. 10. V. ohne Narkose operiert. Zwei Glandulae parathyreoideae an der rechten Seite zurückgelassen.

24. V. Außer Abmagerung keine auffällige Erscheinungen. Körpergewicht 760,0.

1. VI. Appetitlos, sehr matt.

5. VI. Appetitlos, ruhiger Schlaf.

13. VI. Tod. Körpergewicht 760,0.

6. Katze, weiblich. Körpergewicht 2570,0. 27. V. operiert. Eine Glandula parathyreoidea in der linken Seite zurückgelassen.

28. V. Appetitlos, weder Krampf, noch Zuckung.

31. V. Keine Zuckung, starke Abmagerung.

1. VI. Atemnot, heftige Krämpfe und Zuckungen.

5. VI. Wieder Zuckungen und Krämpfe; abends ruhig, Atem sehr langsam.

9. VI. tot. Körpergewicht 1500,0.

Nach obigen Experimenten stellten sich bei der Katze (2 u. 6) heftige Zuckungen und Krämpfe ein, trotzdem die Glandulae parathyreoideae vorhanden waren. Besonders bei der letzten Katze fand ich durch die mikroskopische Untersuchung, daß die Glandula parathyreoidea ein funktionierendes Bild zeigt, und wie ich in Fig. I zeige, die Follikel so weit ausgebildet sind, daß sie an manchen Stellen fast ähnlich wie bei den Schilddrüsen aussehen. Dennoch hatten die Tiere echte tetanische Anfälle. Nach diesen meinen Erfahrungen behaupte ich, daß die Glandula parathyreoidea ein Organ ist, welches weder den deletären Effekt der Thyreoidectomie hinhalten, noch statt der Schilddrüse das Leben des Organismus erhalten kann. Allerdings bemerkte ich noch durch andere Experimente, daß dieses Organ unter bestimmten Bedingungen manchmal eine physiologische Funktion erfüllen kann. Zu dieser Ansicht kam ich durch folgenden Versuch.

Tierversuch II.

Hund, männlich. Körpergewicht 2630,0. 28. XII. 1902 unter Äthernarkose beide Schilddrüsen exstirpiert. Nach der Operation stellten sich Zuckungen an sämtlichen Muskeln ein, die jedoch nach 2 Stunden nachließen; anhaltender Schlaf.

29. XII. Ganz wohl, läuft hin und her.

30. XII. Keine besondere Erscheinung.

3. I. 1903. Appetitlos, lag teilnahmslos da.

7. I. Appetitlos, starke Abmagerung.

10\. I. 3mal Diarrhoe, säuft 200,0 Milch.

Vom 18. I. an fraß er gekochtes Fleisch.

Vom 22. I. an Befinden gut.

29\. I. Körpergewicht 2700,0.

Im Februar befand er sich wohl, jedoch apathisch und suchte warme Stellen auf.

Von Mitte April an zeigte das Tier eigentümliche Veränderungen: Hinterteil der Wirbelsäule krampfhaft nach unten zusammengezogen, Bauch stark geschwollen. Wöchentlich ein- bis zweimal starke Zuckungen.

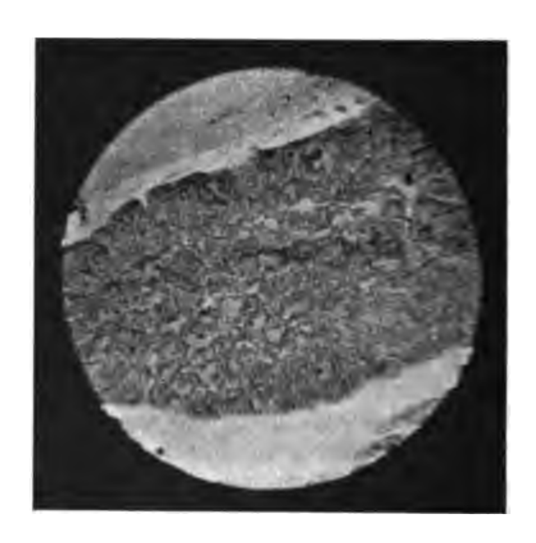


Fig. 1.

Im April Allgemeinbefinden wohl, mäßiger Appetit.

15\. V. Körpergewicht 5340,0; abermals einige Tage Zuckungen.

24\. V. Körpergewicht 5360,0, starke Zuckungen, tetanische Krämpfe.

16\. VI. Körpergewicht 5700,0; ganz apathisch, Bewegung langsam, ignoriert Anrufen.

18\. VI. Getötet. Körpergewicht 5720,0.

Bei diesem Tiere fanden sich drei Glandulae parathyreoideae, eine in der rechten, zwei in der linken Seite. Wir wissen nun durch diesen interessanten Fall, daß drei Glandulae parathyreoideae im stande sind, das Leben des Tieres zu erhalten. jedoch die Zuckungen und tetanischen Ausfälle sich nicht beseitigen lassen. Durch die mikroskopische Untersuchung habe ich bestätigt, daß die Glandula parathyreoidea zu Schilddrüsengewebe sich entwickeln und umwandeln kann. Dies war eine

wichtige, aber sehr schwere Frage für die Erforscher der Physiologie der Schilddrüsen. Hofmeister und Moussec stellten diese Tatsache in Abrede, auch betonten Christiani und Ferrari und neuerlich Enderlein von dem Standpunkt der Transplantationsversuche aus, daß die Glandulae parathyreoideae keine embryonalen Schilddrüsenkeime sind. Besonders der letzte Autor hebt hervor, daß er in den Glandulae parathyreoideae

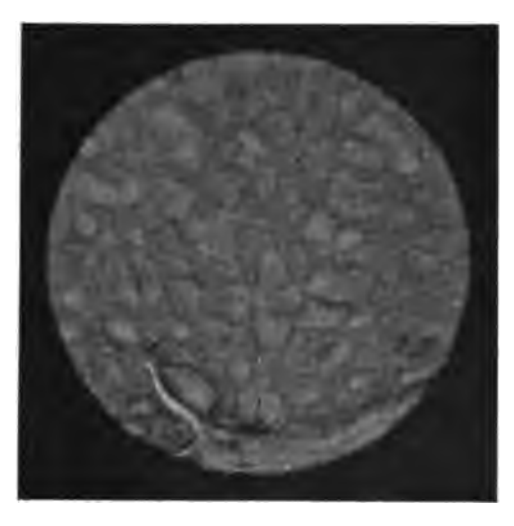


Fig. 2.

nie einen Übergang zu Schilddrüsensubstanz, nie eine Follikelbildung gesehen hat. Ich fand aber, wie Fig. 2 zeigt, bei allen drei Drüsen ein Bild, welches fast der Struktur der Schilddrüsen gleichartig ist. Die vielen Follikel sind hier nicht wie bei den Schilddrüsen der erwachsenen Tiere rundlich, sondern sehr unregelmäßig, haben länglich-ovale oder schlitzförmige Formen, und manchmal findet sich im Follikel durch die Einbiegung der Follikelwände ein wulstförmiger Vorsprung; dadurch bekommen manche Follikel ganz unregelmäßige Gestalten. Wenn man das Bild genau beobachtet, kann man sich leicht überzeugen, daß gerade diese Unregelmäßigkeit den natürlichen Vorgängen bei der Follikelbildung zuzuschreiben ist.

Was das Zellenverhältnis betrifft, so gehören die Drüsenzellen meistens zu der zweiten Art von Epithelzellen, welche

ich oben genau erwähnt habe. Dieselbe findet man auch bei den Schilddrüsen junger Tiere. Wenn auch im Zwischengewebe der Follikel etwas mehr Bindegewebskerne, als bei den Schilddrüsen erwachsener Tiere sich finden, so sind sie nur Reste von Embryonalgewebe der Glandula parathyreoidea. Daher widerspreche ich der Ansicht von Hofmeister, Enderlein und Benjamins usw., und teile die Anschauung von Gley, Wölfler und Rogowitsch, daß die Glandula parathyreoidea ein embryonaler Schilddrüsenkeim ist.

Wie kann man nun erklären, daß einige unter den thyreodectomierten Tieren im Besitz der Glandulae parathyteoideae am Leben bleiben, während sie in den meisten Fällen sterben. Dieser Frage näher zu treten, stellte ich folgende Tierexperimente an. Zunächst untersuchte ich, wieviel Teile der Schilddrüse das Tier nötig hat, um ohne besondere Störungen leben zu können. Bei Hunden und Katzen wurde von vielen Forschern übereinstimmend angegeben, daß die Exstirpation einer Drüsenhälfte unschädlich sei. Wenn man aber noch weiter ein Stück der anderen Hälfte exstirpiert, dann treten schon die Ausfallserscheinungen auf. Die notwendige Menge zur Integrität des Wohlseins ist aber bei verschiedenen Tieren schwankend. v. Eiselsberg sagt, daß, wenn bei der Katze ein Sechstel der Drüse zurückbleibt, tetanische Symptome auftreten, diese jedoch mit der Zeit verschwinden. Nach Halates reicht sogar schon ein Achtel der Drüse aus, um das Leben zu erhalten. Warum soll in einem Falle ein relativ größeres Stück unzureichend sein, während in einem anderen Falle ein sehr kleines Quantum genügt? Dafür hat bisher niemand eine genügende Erklärung gegeben. Ich glaube, daß hier wieder die Glandula parathyreoidea eine große Rolle spielt. Da kann das Tier vielleicht schon durch eine minimale Menge von Schilddrüse sein Leben erhalten, wenn mit dieser zugleich die dabeiliegende Glandula parathyreoidea in Funktion tritt. Wenn man also die zur Integrität des Wohlseins absolut notwendige Menge der Schilddrüse von einem Tiere wissen will, muß man selbstverständlich die Mitwirkung der Glandula parathyreoidea ausschließen. So habe ich diese Experimente zuerst an Katzen gemacht.

Tierversuche III.

1. Katze, männlich. Körpergewicht 1800,0. 8. V. 1903 exstirpierte ich unter Ätherchloroform-Narkose zuerst die linke Schilddrüse mit einer Glandula parathyreoidea, dann zwei Fünftel der rechtsseitigen. In dieser Seite fand sich keine Glandula parathyreoidea. Acht Tage nach der Operation guter Appetit, jedoch ist das Tier auffallend abgemagert. Nach einigen Tagen wenig Appetit. Am 15. Tage nach der Operation Tod durch Kachexie. Körpergewicht nur 820,0.

2. Katze, weiblich. Körpergewicht 1640,0. 24. IV. 1903 operiert wie oben, und den halben Teil der rechten Schilddrüse zurückgelassen, eine kleine Glandula parathyreoidea von dieser Seite entfernt.

25. IV. Appetit gut.
28. IV. Appetit schlecht.
30. IV. Appetitlos, Abmagerung.
2. V. Appetitlos, keine Zuckung.
4. V. Tot. Körpergewicht 1100,0.

Bei der Katze war ein Viertel der Schilddrüsen nicht genügend, um das Leben zu erhalten. Bei dem Hund ist aber das Verhältnis anders. So habe ich dreimal denselben Versuch wie bei der Katze, an Hunden gemacht, und alle Tiere blieben ganz unverändert. Bei einem Tier, welches fast 5 Monate nach der Operation ohne besondere Symptome lebte, habe ich folgende Beobachtung gemacht: bei diesem Tier blieb eine Glandula parathyreoidea trotz vorsichtiger Operation in dem Schilddrüsengewebe zurück, und diese Glandula parathyreoidea zeigte kein funktionierendes Bild. Das ist ein wichtiger Beweis, daß bei dem Hunde schon ein Viertel von der Schilddrüse genügt, um das Leben zu erhalten und dabei die zurückgebliebene Glandula parathyreoidea gar nicht zu funktionieren braucht.

Durch diese Experimente ist die vorstehende Frage erledigt. Bei der Katze ist durch die Glandula parathyreoidea das Leben schwer zu erhalten, weil gerade bei ihr die zum Leben notwendige Menge der Schilddrüse relativ groß ist. Da beim Hunde eine sehr kleine Portion der Schilddrüse zum Leben nötig ist, so kann er mit der Glandula parathyreoidea allein ganz gut leben.

Wenn ich die obigen Ergebnisse meiner Untersuchungen kurz zusammenfasse, so folgt daraus:

1. Die Glandula parathyreoidea ist kein selbständiges Organ, sondern ein embryonaler Schilddrüsenkeim.

2. Die Glandula parathyreoidea kann unter bestimmten Umständen in Schilddrüsensubstanz übergehen.

3. Hunde und Katzen können oft sterben, obgleich die Glandulae parathyreoideae zurückgelassen sind.

4. Wenn die Schilddrüsen normal sind, üben die Glandulae parathyreoideae keine Funktion aus.

5. Die Funktion der Glandulae parathyreoideae ist nicht so wirksam, wie Gley und andere behaupteten.

6. Die Funktion der Glandula parathyreoidea tritt nur dann ein, wenn die Schilddrüse ganz entfernt ist, oder wenn die Menge der zurückgelassenen Schilddrüse ungenügend ist, um das Leben zu erhalten.

7. Wenn die Menge der Glandula parathyreoidea der Menge der Schilddrüse, welche zur Lebenserhaltung der betreffenden Tiere nötig ist, gleich oder darüber ist, dann bleiben die Tiere am Leben.

Ich muß nun auf die Frage über die Physiologie der Schilddrüse zurückkommen. Nach meiner Erfahrung können die thyreodectomierten Hunde manchmal durch die Funktion der zurückgebliebenen Glandulae parathyreoideae am Leben erhalten bleiben. Aber wie ich in B. Tabelle I zeigte, können die thyreoidektomierten Hunde ohne Glandula parathyreoidea 4 bis 71 Tage leben. Ich habe einen Fall zu verzeichnen, bei welchem in einem Hunde, den ich am 198. Tage nach der Operation tötete, keine Glandula parathyreoidea zu finden war. Die Katzen starben, wie B. Tabelle II zeigt, meistens nach der Operation in 1—14 Tagen, manchmal ohne akute Erscheinungen, wie Zuckungen, Tetanie. Also die Lebensdauer und Ausfallserscheinungen bei den thyreoidectomierten Tieren sind nicht gleichmäßig. Um dieser causalen Frage näher zu treten, habe ich die hier folgenden Untersuchungen angestellt.

II. Stoffwechselversuche an thyreoidectomierten Tieren.

Obgleich nach der Entdeckung des „Thyrojodin“ durch Baumann viele Forscher über die Einwirkung desselben auf das Stoffwechselverhalten von Schilddrüsensubstanz und Schild-

drüsenpräparaten eingehende Untersuchungen angestellt haben, haben sie jedoch auf den Stoffwechsel der thyreoidectomierten Tiere sehr wenig Rücksicht genommen. Wie ich in obigem Kapitel schrieb, gingen die thyreoidectomierten Tiere nicht immer infolge der akuten Erscheinungen zu Grunde. Wenn auch einige Tiere in wenigen Tagen nach der Operation starben, fehlten jedoch oftmals Zuckungen und tetanische Anfälle. Eine auffallende Erscheinung, welche bei allen thyreoidectomierten Tieren zu Tode führt, ist starke Verminderung des Körpergewichts. Diese rapide Abmagerung der Tiere muß einen bestimmten Zusammenhang mit dem Stoffwechsel derselben haben. So habe ich zuerst bei zwei Katzen folgende Stoffwechselversuche gemacht.

Die Tiere ließ ich in einem Käfig, welcher so konstruiert ist, daß der Harn, ohne verändert zu werden, zusammenfließen kann. Zwei bis drei Tage vor der Operation fütterte ich die Tiere mit gleichmäßigen Portionen und habe je 24 Stunden die normale Menge und verschiedenen Bestandteile des Harns festgestellt, dann wurden sie operiert.

Tierversuch I.

Katze, weiblich. Körpergewicht 1960,0. 17. IV. 1903, 2 Uhr nachm. exstirpierte ich unter Ätherchloroform-Narkose die Schilddrüsen und zwei Glandulae parathyreoideae.

18. IV. 11 Uhr vorm. tritt Tetanie ein; um 12 Uhr Unruhe, streckt die Beine aus, Atmung frequent; manchmal sprang sie auf in tetanischen Krämpfen, Heiserkeit bemerkbar; um 4 Uhr nachm. von tetanischen Anfällen und Heiserkeit befreit.

19. IV. Vormittags ruhig, nachmittags 2 Uhr Atemnot.

20. IV. Morgens früh Atmung kaum bemerkbar; um 8 Uhr tot. Körpergewicht 1580,0.

Die Resultate der Harnanalyse vor und nach der Operation sind aus folgenden Tabellen ersichtlich.

A. Tabelle I.

	Harnmenge	Reaktion	Spezif. Gew.	Stickstoff	N-Menge p. c.	Harnstoff
vor der Op.	198,0	sauer	1033	2,97771	2,09	5,21127
nach „ „ I.	48,0	„	1047	1,86200	3,80	3,64650
„ „ „ II.	33,0	„	1055	1,51300	4,50	3,55740
„ „ „ III.	25,0	„	1032	0,46480	1,86	1,11635

A. Tabelle II.

	Chlor (Na Cl)	Cl-Menge p. c.	Kalium (Ka Cl)	Natrium (Na Cl)	Alkalien	Phosphor (P_2O_5)
vor der Op.	2,98169	1,54	2,02674	1,77152	3,79826	1,05396
nach „ „ I.	1,10000	2,29	0,55700	0,71800	1,27500	0,18320
„ „ „ II.	0,31000	0,94	4,16510	0,73490	4,90000	0,71304
„ „ „ III.	0,12000	0,48	2,67950	0,42550	3,16500	0.22170

A. Tabelle III.

	Schwefelsäure	Äther-Schwefels.	Gesamt-Schwefels.	Calcium (Ca O)	Magnesium (Mg O)	Alkalierde
vor der Op.	0,69040	0,10553	0,79593	0,02368	0,03180	0,05548
nach „ „ I.	0,34892	0,05212	0,40104	0,01600	0,01680	0,02680
„ „ „ II.	0,32552	0,04608	0,37760	0,00800	0,00980	0,01780
„ „ „ III.	0,30064	0,07409	0,31473	0,00960	0,00504	0,01464

Tierversuch II.

Katze, weiblich. Körpergewicht 2570,0. Drei Tage nach der Untersuchung des normalen Harns, am 24. April, exstirpierte ich unter Äther-chloroform-Narkose beide Schilddrüsen und zwei Glandulae parathyreoideae.

25. IV. Vormittags keine besondere Erscheinung, nachmittags 7 Uhr traten tetanische Anfälle an den Extremitäten und Körpermuskeln ein. Harnmenge 50 ccm.

26. IV. Lag ruhig, aber beim Stehen traten tetanische Anfälle ein; Harnmenge 15 ccm.

27. IV. Lag den ganzen Tag ruhig, aber bei Bewegungen stellten sich die Zuckungen ein; kein Harn.

28. IV. Leichte Zuckungen; Harnmenge 51 ccm.

29. IV. „ „ „ 32 „

30. IV. „ „ kein Harn.

1. V. Tetanische Anfälle; Harnmenge 47 ccm.

2. V. Keine Zuckungen; der Harn enthält ziemlich viel Eiweiß: Harnmenge 20 ccm. Körpergewicht 2080,0.

Vom nächsten Tage an mußte ich wegen unvermeidlicher Hindernisse die Harnanalyse aufheben. Das Tier ist am 7. Mai gestorben. Körpergewicht 2020,0. Die Resultate der Harnanalyse vor und nach der Operation zeige ich in folgenden Tabellen.

B. Tabelle I.

	Harnmenge	Reaktion	Spezif. Gewicht	Stickstoff	N-Menge p. c.	Harnstoff
vor der Op.	252,0	schwach sauer	1024	2,66011	1,05	5,32008
nach „ „ I.	50,0	sauer	1035	1,67000	3,22	2,41035
„ „ „ II.	15,0	„	?	1,50080	10,0	1,90723
„ „ „ III.	51,0	„	1055	1,98120	3,88	3,31863
„ „ „ IV.	31,0	„	1055	1,60160	5,0	3,12974
„ „ „ V.	47,0	„	1050	2,15600	4,58	3,44862
„ „ „ VI.	20,0	„	?	1,08080	5,04	1,29114

B. Tabelle II.

	Chlor (Na Cl)	Cl-Menge p. c.	Phosphor (Ph_2O_5)	Schwefelsäure	Äther-Schwefels.	Gesamt-Schwefels.
vor der Op.	1,7388	0,69	0,38893	0,37692	0,11350	0,49042
nach „ „ I.	0,5400	1,08	0,17364	0,16232	0,01051	0,17283
„ „ „ II.	0,1400	0,93	0,30753	0,20185	0,04376	0,24561
„ „ „ III.	0,2300	0,45	0,66176	0,54088	0,04708	0,58796
„ „ „ IV.	0,1000	0,31	0,58652	0,35412	0,04798	0,40270
„ „ „ V.	0,1100	0,28	0,65404	0,46416	0,05383	0,51799
„ „ „ VI.	0,2200	1,1	0,24695	0,16158	0,05467	0,21617

B. Tabelle III.

	Calcium (Ca O)	Magnesium (Mg O)	Alkalierde
vor der Op.	0,02016	0,02034	0,04050
nach „ „ I.	0,01800	0,00692	0,02492
„ „ „ II.	0,00800	0,00648	0,01448
„ „ „ III.	0,01800	0,00504	0,02304
„ „ „ IV.	0,01400	0,02448	0,03848
„ „ „ V.	0,01400	0,02620	0,04020
„ „ „ VI.	0,00840	0,00198	0,01038

Wie ich in obigen Tabellen zeige, tritt bei der Katze nach der Exstirpation der Schilddrüsen eine Verminderung der Harnmenge ein, und die saure Reaktion des Harns wird etwas stärker als vor der Reaktion. Das spezifische Gewicht des Harns wird auch allmählich höher und kann auf 1055 oder noch etwas höher steigen.

Der Stickstoff wurde bei der Katze nach der Operation geringer, aber dessen Prozentmenge höher als vor der Operation.

Das Verhältnis des Harnstoffes zum gesamten Stickstoffe ist, wie die folgende Tabelle zeigt, bei beiden Tieren verschieden.

C. Tabelle.

	Versuchstier I			Versuchstier II		
	Stickstoff	N. im Harnstoff	p. c. Menge	Stickstoff	N. im Harnstoff	p. c. Menge
vor der Op.	2,97710	2,52845	81,0	2,66011	2,48371	93,3
nach „ „ I.	1,86200	1,40240	91,0	1,61000	1,12560	70,0
„ „ „ II.	1,51200	1,47000	97,0	1,50080	0,89040	60,0
„ „ „ III.	0,4648	0,42500	92,0	1,98120	1,59600	80,0
„ „ „ IV.				1,60100	1,4588	91,0
„ „ „ V.				2,15600	1,61000	74,0
„ „ „ VI.				1,08080	0,60165	59,0

Die Harnstoffausscheidung hat bei beiden Tieren nach der Operation ziemlich im gleichen Verhältnis abgenommen, beim

Versuchstiere I nimmt jedoch der Stickstoff des Harnstoffes nach der Operation den größeren Teil des gesamten Stickstoffes ein, als vor der Operation. Dagegen ist bei dem Versuchstiere II der Stickstoff des Harnstoffes viel geringer, als vor der Operation, d. h. nach der Operation vermehrte sich die Stickstoffausscheidung in anderer Form, als in der des Harnstoffs. Es ist höchst wahrscheinlich, daß die Harnstoffausscheidung mit der Tetanie zusammenhängt. Wenn das Versuchstier unter tetanischen Anfällen rasch zu Grunde geht, wie bei Versuchstier I, so vermehrte sich die Harnstoffausscheidung. Dagegen, wenn das Tier durch leichte Zuckungen und eigentümliche Kachexie stirbt, dann verringert sich die Harnstoffausscheidung.

Das Chlor und die Alkalien verminderten sich nach der Operation, waren später jedoch schwankend.

Der Phosphor verminderte sich nach der Operation bedeutend, nahm aber bald allmählich zu; an den Tagen, wo das Tier heftige tetanische Anfälle hat, zeigt sich die maximale Menge.

Schwefelsäure und Erdalkalien sind bei dem ersten Tiere allmählich vermindert; bei dem zweiten Tiere geht etwas anderes vor, sie sind nämlich zwei Tage nach der Operation vermindert, nachher vermehrt; besonders die Schwefelsäure nahm dann bedeutend zu, während Ätherschwefelsäure immer in gleicher Menge, wie vor der Operation blieb. Die Erdalkalien nahmen 2 Tage nach der Operation ab, nachher zunehmend und dann wieder abnehmend.

Obgleich der Stoffwechsel der thyreoidectomierten Tiere schon ein eigentümliches Bild zeigte, machte ich trotzdem noch einen dritten Versuch, um diese mit dem Stoffwechsel eines nicht thyreoidectomierten Tieres zu vergleichen.

Tierversuch III.

Als Versuchstiere nahm ich zwei Hunde von einem Wurf desselben Geschlechts und von fast gleichem Körpergewicht.

Dem ersten Tiere nahm ich am 8. Mai die Schilddrüsen und Glandulae parathyreoideae fort. Das zweite Tier operierte ich eine Stunde später, gebrauchte dieselbe Menge des Narkoticums, öffnete beide Schilddrüsengegenden und machte die Schilddrüsen von der Umgebung frei. Die Zeitdauer der Operation war bei beiden Tieren gleich. Nach der Operation lagen beide Tiere getrennt in gleichförmig gebauten Käfigen. Die Fütterung der beiden Tiere fand in folgender Weise statt. Da der

Appetit der beiden Tiere selbstverständlich verschieden war, so gab ich zuerst dem thyreoidectomierten Tiere so viel Fleich, als es verzehren konnte, und dann dem zweiten dasselbe Quantum.

Das Verhalten der beiden Tiere zeigte folgenden Verlauf.

Erstes Tier (thyreodectomiert).

Hund, männlich. Körpergewicht 3960,0. 8. V. 1903 nachmittags 1 Uhr operiert unter Ätherchloroform-Narkose.

9. V. Den ganzen Tag Atemnot, kein Appetit.

10. V. Vormittags fraß er 80 g Fleisch, nachmittags bestand wieder Atemnot.

11. V. Lag den ganzen Tag, Zuckungen in den Vorderbeinen.

12. V. Komatös, seit 2 Tagen appetitlos.

13. V. Vormittags fraß er 15 g Fleisch, bald folgten starke Zuckungen. Körpergewicht 3260,0.

14. V. Appetitlosigkeit, starke Zuckungen.

15. V. Appetitlos. Körpergewicht 3060,0.

16. V. Fraß 20 g Fleisch, lag ruhig.

17. V. Appetitlos, leichte Zuckungen, Körpergewicht 2780,0.

18. V. Appetitlos.

19. V. Appetitlosigkeit, komatös.

20. V. Komatös.

21. V. Morgens früh tot. Körpergewicht 2644,0.

Zweites Tier (nicht thyreoidectomiert).

Hund, männnlich. Körpergewicht 4040,0. 8. V. nachmittags 2 Uhr operiert.

9. V. Keine besondere Erscheinung.

10. V. Bellt wegen Hunger.

11. V. Keine besondere Erscheinung, lief in dem Käfig hin und her.

12. V. Schlief meistens, erwachte sofort beim Anrufen.

13. V. Körpergewicht 3880,0.

14. V. Von gestern 3 Uhr nachmittags bekam das Tier beliebige Mengen Fleisch zu fressen.

17. V. Körpergewicht 4120,0.

Die Resultate der Harnanalyse von beiden Tieren sind aus folgenden Tabellen (s. folg. S.) ersichtlich.

Trotzdem die beiden Tiere unter denselben Bedingungen gelebt hatten, verlor das erste Tier 6 Tage nach der Operation 17 p. c. von seinem Körpergewicht, während das zweite Tier in demselben Zeitraum nur 4 p. c. verlor. Während das zweite Tier vom 7. Tage an genug zu fressen bekam und in einigen Tagen schon sein früheres Körpergewicht herstellte, ging das erste Tier am 13. Tage zu Grunde.

B. Tabelle I.

	Erstes Tier (thyreoidectomiert)			Zweites Tier (nicht thyreoidektomiert)		
	Harnmenge	spezif. Gewicht	Reaktion	Harnmenge	spezif. Gewicht	Reaktion
nach d. Operation						
I.	105,0	1050	sauer	148,0	1050	sauer
II.	92,0	1047	"	95,0	1055	"
III.	97,0	1052	"	58,0	1050	"
IV.	36,0	1050	"	36,0	1060	"
V.	73,0	1055	"	34,0	1050	"
VI.	60,0	1063	"	211,0	1055	"
VII.	40,0	1063	"			
VIII.	50,0	1060	"			
IX.	35,0	1042	"			
X.	57,0	1045	"			
XI.	36,0	1045	"			
XII.	27,0	?	"			
XIII.	28,0	?	"			

B. Tabelle II.

	Erstes Tier (thyreoidectomiert)			Zweites Tier (nicht thyreoidectomiert)		
	Stickstoff	N-Menge p. c.	Phosphor (P_2O_5)	Stickstoff	N-Menge p. c.	Phosphor (P_2O_5)
nach d. Operation						
I.	4,20000	4,0	0,39088	3,90779	2,64	1,07877
II.	1,12896	1,22	1,03982	3,08560	3,24	1,34748
III.	4.97679	5,13	1,52484	2,73068	3,67	0,61377
IV.	1,39712	3,88	0,85287	1,31241	3,64	0,43956
V.	2,95153	4,04	1,16728	0,81967	2,41	0,53223
VI.	3,09792	5,16	1,14128	10,92389	5,17	2,29905
VII.	1,56240	3,1	0,67368			
VIII.	1,80040	3.6	1,03950			
IX.	0,70960	2,03	0,84929			
X.	2,04960	3,59	0,82423			
XI.	1,80660	5,02	1,17690			
XII.	0,46480	1,72	0,28171			
XIII.	0,70000	2,5	0,35307			

Die Harnmenge war, wie ich in obigen Tabellen zeigte, bei dem nicht thyreodektomierten Tiere am ersten Tage nach der Operation größer, als bei dem thyreoidectomierten Tiere, aber sie nahm bei dem nicht thyreodectomierten Tiere am nächsten Tage bedeutend und dann allmählich ab, und war am 5. Tage fast ein Viertel der Menge des ersten Tages, während sie bei dem thyreoidectomierten Tiere nur allmählich abnahm und erst am 13. Tage nach der Operation kaum ein Viertel der Menge des ersten Tages betrug.

B. Tabelle III.

	Erstes Tier (thyreoidectomiert)			Zweites Tier (nicht thyreoidectomiert)		
	Kalium (Ka Cl)	Natrium (Na Cl)	Alkalien	Kalium (Ka Cl)	Natrium (Na Cl)	Alkalien
nach d. Operation						
I.	3,46526	0,68236	4,14750	?	?	10,61752
II.	4,41496	0,73704	5,15200	7,61197	0,28063	7,89260
III.	3,16848	0,01312	3,18110	1,04320	0,02410	1,06730
IV.	?	?	1,88475	0,73937	0,74063	1,47000
V.	2,39797	0,43443	2,83240	0,38129	0,73459	1,11588
VI.	1,36308	0,64092	2,00400	7,62743	2,11022	9,73765
VII.	1,10520	1,13880	2,24400			
VIII.	1,17424	0,66573	1,84000			
IX.	3,86052	0,17348	4,03400			
X.	3,46910	0,73090	5,20000			
XI.	?	?	?			
XII.	2,64029	0,14479	2,78500			
XIII.	?	?	?			

B. Tabelle IV.

	Erstes Tier (thyreoidectomiert)			Zweites Tier (nicht thyreoidectomiert)		
	Calcium (Ca O)	Magnes. (Mg O)	Alkali-erde	Calcium (Ca O)	Magnes. (Mg O)	Alkali-erde
nach d. Operation						
I.	0,03668	0,02402	0,06070	0,10360	0,05192	0,15552
II.	0,02208	0,02884	0,04092	0,03040	0,03286	0,06326
III.	0,01746	0,02971	0,04717	0,01044	0,02006	0,03050
IV.	0,00540	0,03789	0,04329	0,01080	?	?
V.	0,07460	0,01836	0,03296	0,01581	0,00459	0,02040
VI.	0,02400	0,02376	0,04776	0,12767	0,03418	0,16185
VII.	0,01380	0,01297	0,02677			
VIII.	0,01800	0,00630	0,02430			
IX.	0,01000	0,00801	0,01801			
X.	0,02000	0,01710	0,03710			
XI.	0,01050	0,01475	0,02525			
XII.	0,01250	0,00630	0,01880			
XIII.	0,01150	0,00450	0,01600			

Die Stickstoffausscheidung nimmt bei dem thyreoidectomierten Tiere nach der Operation allmählich, jedoch unregelmäßig ab. An Tagen, wo das Tier Zuckungen oder Krämpfe hatte, ist die Stickstoffausscheidung vermehrt, während sie bei dem nicht thyreoidectomierten Tiere vom ersten Tage an in regelmäßiger Weise sich allmählich vermindert.

Die Phosphorsäure ist bei dem thyreoidectomierten Tiere am ersten Tage nach der Operation bedeutend geringer, als bei dem nicht thyreoidectomierten Tiere, aber vom zweiten Tage an nahm sie rasch zu, darauf bald ab-, bald zunehmend

B. Tabelle V.

	Erstes Tier (thyreoidectomiert)		Zweites Tier (nicht thyreoidectomiert)	
	Chlor (Na Cl)	Cl-Menge p. c.	Chlor (Na Cl)	Cl-Menge (Na Cl)
nach d. Operation				
I.	0,24150	0,24	0,47360	0,32
II.	0,40480	0,44	0,07600	0,08
III.	0,77600	0,8	0,01200	0,02
IV.	0,23760	0,66	0,09720	0,26
V.	0.21900	0,3	0,02300	0,067
VI.	0,12000	0.2	1,05500	0,5
VII.	0,10800	0,25		
VIII.	0,08800	0,16		
IX.	0,04000	0,11		
X.	0,10000	0,17		
XI.	0,07000	0,19		
XII.	0,08000	0,29		
XIII.	0,13000	0,46		

bis zwei Tage vor dem Tode, wo sie plötzlich abnahm. Dagegen beim nicht thyreoidektomierten Tiere ist sie am zweiten Tage etwas vermehrt, dann hat sie allmählich abgenommen.

Die Alkalien sind bei dem thyreodectomierten Tiere vom ersten Tage an nicht vermindert, während sie bei dem nicht thyreoidectomierten Tiere vom ersten Tage an bedeutend vermindert sind. Die Vermehrung der Alkalien hängt nur mit der Menge der Kalisalzausscheidung zusammen.

Die Alkalierden nahmen bei dem nicht thyreoidectomierten Tiere am zweiten Tage nach der Operation bedeutend und dann allmählich ab, während sie bei dem thyreoidectomierten Tiere vom ersten Tage an allmählich abnehmen, dann etwas schwanken und am letzten Tage nur ein Viertel der Menge des ersten Tages betragen.

Die Chlorausscheidung nahm bei dem thyreoidectomierten Tiere vom 2. Tage nach der Operation an bedeutend zu und vom 4. Tage allmählich ab, und vor dem Tode vermehrte sie sich wieder, während sie bei dem nicht thyreodectomierten Tiere vom 2. Tage an bedeutend abnahm.

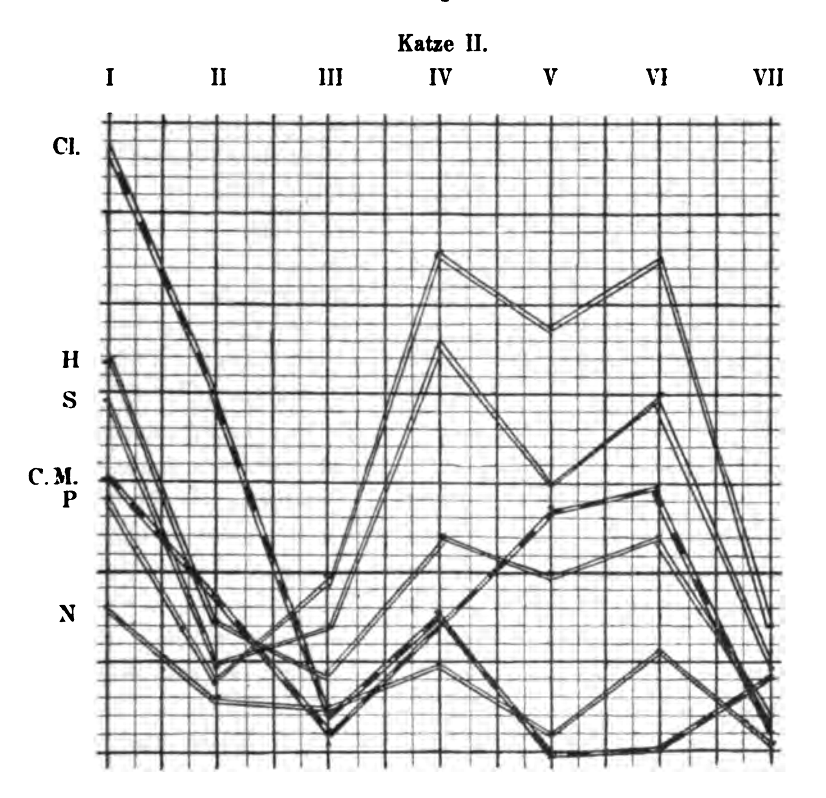
Zu obigen Ergebnissen muß ich hier folgende Bemerkungen machen.

1. Bei den thyreodectomierten Tieren steigt der Stoffwechsel, während er bei dem nicht thyreodectomierten Tiere normal bleibt.

2. Stickstoff-, Schwefelsäure-, Phosphorsäure- und Harnstoff-Ausscheidung zeigen, wie aus beigefügten Tabellen ersichtlich, ziemlich dieselben Curven; Alkalierden-, Alkalien- und Chlorausscheidung zeigen dagegen andere Curven.

3. Bei den thyreoidectomierten Tieren wurden hauptsächlich die weichen Teile des Körpers zersetzt.

Katze II.



4. Wenn auch die Chlorausscheidung bei dem thyreoidectomierten Tiere abnimmt, ist sie jedoch nicht, wie bei dem nicht thyreodectomierten Tiere, gleichmäßig, sondern unregelmäßig. Dies muß nach meiner Ansicht mit der Veränderung des Blutes zusammenhängen.

Durch die Stoffwechselversuche fand ich bestätigt, daß die Abmagerung der thyreodectomierten Tiere mit der Veränderung der Stoffwechselprodukte derselben einen Zusammenhang hat.

Ich muß nun nach den Ursachen suchen, welche die Veränderung des Stoffwechsels der thyreoidectomierten Tiere veranlassen. So habe ich folgende Untersuchungen angestellt.

III. Die pathologisch-histologische Untersuchung der verschiedenen Organe der thyreoidectomierten Tiere.

Der pathologisch - histologischen Veränderung schenkten einige Forscher bis jetzt sehr wenig Aufmerksamkeit. Erst in neuerer Zeit stellten mehrere Autoren bei den Eingeweiden genauere histologische Untersuchungen an. Es gab eine Zeit, wo Forscher Ausfallserscheinungen der thyreoidectomierten Tiere durch die Nervenveränderungen erklären wollten; sie gaben sich viele Mühe, um den Zweck zu erreichen. So habe ich auch zuerst mich mit den Nerven beschäftigt.

Über die Veränderungen der peripherischen Nerven schrieben zuerst Albertoni und Tizzoni, daß die Degeneration der peripherischen Nerven sich an einigen beschränkten Punkten findet. Sie besteht in Veränderungen der Markscheide, in Zerstörung des Axencylinders, Vermehrung des Protoplasmas der Fasern mit Vermehrung ihrer Kerne, und endlich in Zunahme des Bindegewebes, besonders an den Punkten, wo die Entartung der Nerven weiter vorgeschritten ist. Man nahm an, daß diese Degeneration die Ursache einiger der Exstirpation folgenden nervösen Erscheinungen sei.

Rogowitsch fand zuerst im Zentralnervensystem eine Veränderung der Ganglienzellen. Bald wurde aber sein Befund von Schwartz in Abrede gestellt.

Eine genauere Untersuchung machte J. Kopp über das peripherische und zentrale Nervensystem des Hundes, und fand beim peripherischen Nervensystem eine Formveränderung. Am Zentralnervensystem bestätigte Kopp die von Rogowitsch zuerst beschriebene Alteration der Ganglienzellen, jedoch wollte er sie als eigene pathologische Veränderung des thyreoidectomierten Tieres nicht gelten lassen, hob vielmehr hervor, daß man gerade hier ausgedehnte Untersuchungen, namentlich Anwendung verschiedener Präparationsmethoden, abwarten müsse. Dagegen bestätigte er die Schwellung der Achsencylinder, welche auch zuerst von Rogowitsch beschrieben wurde.

In demselben Jahre veröffentlichte Langhans eingehende Untersuchungen über die Nerven bei Kachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie beim Kretinismus, und fand folgendes:

1. Die Blutgefäße, besonders die Kapillaren, sind sehr dickwandig, letztere haben eine homogene oder konzentrisch streifige, kernarme Adventitia von einer Dicke, welche den Durchmesrer des Lumens erreichen und sogar übertreffen kann.

2. Die Lymphspalten sind erweitert, sowohl die unter dem Perineurium gelegenen, wie diejenigen des endoneuralen Bindegewebes.

3. In diesen Lymphspalten finden sich neben feinsten Quer- und Längsfasern eigentümliche Zellen, für welche ich den Namen der ein- und mehrkämmerigen Blasenzellen vorschlage, die als umgewandelte, gleichsam als ödematöse Zellen des Endoneuriums anzusehen sind.

4. An der Innenfläche des Perineuriums treten herdförmige Erkrankungen auf; sie bestehen aus mehrfachen Lagen platter, längsverlaufender Fibrillenbündel und aus einer circumscripten Erweiterung der peripherischen Lymphspalte, welche Längs- und Querfasern, sowie Blasenzellen enthält und ferner eigentümliche cylindrische oder lange spindelförmige, mehr solide Gebilde, die in der Peripherie aus lockerem, konzentrisch streifig-fasrigem Gewebe, in der Mitte aus einer homogenen, kernarmen Substanz bestehen, die durch Degeneration des fasrigen Gewebes entstanden ist; sie erreichen sehr verschiedene Längen, von 1—10 mm und mehr.

5. Häufig finden sich diese soliden, langen und schmalen Spindeln allein."

Trotzdem obige Befunde von vielen Forschern bei anderen Krankheiten, selbst bei normalen Menschen, beobachtet wurden, behauptet Langhans doch, daß diese Veränderung irgend einen Zusammenhang mit der Schilddrüse haben müsse, und vermutet, daß die von anderen Forschern gefundenen Fälle auch mit der Schilddrüse, nämlich mit Struma, in Zusammenhang stehen können.

Bald machte Schultze eine Gegenerklärung, daß Langhans' Vermutung nicht richtig sei. Auch machte de Quervain über die Veränderungen des Zentralnervensystems bei experimenteller Kachexia thyreopriva der Tiere eine eingehende Arbeit, und gab folgende Schlußbemerkung:

„Das Zentralnervensystem der an Tetania thyreopriva zugrunde gegangenen oder nach schwerer Erkrankung in verschiedenen Stadien getöteten Tiere (Katzen, Hunde, Affen) zeigt mit den heutigen Mitteln der Untersuchung keine Veränderungen, welche das typische Bild oder einzelne Hauptsymptome desselben bedingen könnte. Die Befunde, welche als pathologisch aufgefaßt werden könnten, sind inkonstant und stellen nur eine Begleiterscheinung, nicht die anatomische Grundlage der Tetanie dar."

Wenn auch im letzten Dezennium die Forschungen über die Funktion der Schilddrüse nach verschiedenen Richtungen sich ausdehnten, hat keiner außer den obengenannten Autoren besondere Aufmerksamkeit den Nervenveränderungen zugewendet. Nur vor drei Jahren schrieb Blum über die Veränderung des Zentralnervensystem folgendes:

„Sowohl beim akut wie bei dem langsam verstorbenen Tiere fehlen niemals eigenartige, der thyreopriven Tetanie und Kachexie typisch zukommende Degenerationserscheinungen am Zentralnervensystem. Dieselben lassen sich mit der Nisslschen Methode unschwer darstellen und sind so konstant, daß sie als pathognomisch für diese Affektion gelten können."

Dies veranlaßte mich, auch gerade an dieses schwierige Thema der Nervenveränderung, welches bisher viele Forscher meistens vergeblich bearbeitet haben, heranzugehen. Um möglichst starke Veränderungen des peripherischen Nervensystems zu Tage zu bringen, habe ich an folgenden Tieren: Affe, Hund und Katze, Untersuchungen angestellt.

Versuchstiere.

Affe, weiblich. Körpergewicht 4500,0. 25. II. 1903 thyreoidectomiert. eine Woche nach der Operation keine besondere Erscheinung.

5. III. Starke Zuckungen an den Beinen.

8. III. Leichte Zuckungen, geringe Abmagerung.

17. III. Körpergewicht 4370,6.

30. III. Des Morgens traten starke tetanische Anfälle ein; die Beine nach innen gezogen, starkes Zittern, zeitweise aufspringend; getödtet um 12 Uhr.

Hund, männlich. Körpergewicht 10900,6. 15. XII. 1902 operiert.

16. XII. vormittags traten starke tetanische Anfälle ein.

18. XII. Den ganzen Tag über starke tetanische Anfälle.

19. XII. Leichte Zuckungen.

20. XII. Atemnot, leichte Zuckungen.

27. XII. Vormittags comatös, nachmittags um 2 Uhr tot.

Katze, weiblich. Körpergewicht 1100,6. 20. II. 1903 operiert.

22. II. Starke tetanische Anfälle.

23. II. Leichte Zuckungen und Tetanie.

25. II. Atem langsam; beim Stehen traten starke tetanische Anfälle ein.

26. II. Komatös,

27. II. Früh tot.

Bei diesen Tieren habe ich drei verschiedene Nerven. N. axillaris, radialis und ischiadicus (Stämme wie Zweige) genau untersucht. Ich will hier jedoch nicht auf Einzelheiten näher

eingehen, weil meine Bestrebungen vergeblich waren, obgleich ich viel Mühe und Zeit darauf verwendete. Ich habe nur das, was bei den normalen Tieren vorhanden ist, gefunden. Die Herde von Kopp und Langhans waren deutlich bemerkbar, haben jedoch keinen Zusammenhang mit dem Nicht-Vorhandensein der Schilddrüse. Wenn auch meine Untersuchung über das Zentralnervensystem noch nicht fertig ist, bezweifle ich doch, daß die Schilddrüse mit dem Nervensystem überhaupt einen direkten Zusammenhang haben kann. Wie ich im ersten Kapitel geschrieben, kamen bei manchen thyreoidectomierten Tieren keine nervösen Erscheinungen, Zuckungen und Tetanie vor. Nach meiner Ansicht ist die nervöse Erscheinung ein anderer Vorgang, welcher mit dem Ausfall der Funktion der Schilddrüse einen indirekten Zusammenhang hat. Deshalb ging ich zu den anderen Organen über, von denen ich annahm, daß sie möglicherweise einen direkten Zusammenhang mit der Schilddrüse haben können.

D'Amore, Falcone und Gioffredi, Rosenblatt und in letzter Zeit Blum und Bensen haben hauptsächlich an den Eingeweiden der thyreoidectomierten Tiere histologische Untersuchungen gemacht. Außer dem letztgenannten Autor haben Andere Untersuchungen bei Hunden angestellt, und hauptsächlich Nierenveränderungen gefunden. Wenn auch Rosenblatt eine Veränderung in der Leber fand, konnte Blum jedoch in Leber, Herz, Milz, Pankreas, Nebenniere, Glandulae parathyreoideae und Geschlechtsorganen keine pathologische Veränderung finden.

Ich habe die Untersuchungen bei Katzen, Hunden und Affen angestellt.

Befunde.

Katze I. Thyreoidectomiert, gestorben 8 Tage nach der Operation.

Niere. Sowohl in Rinden- und Marksubstanz, als auch in den Glomeruli sind die Kapillaren mit Blut stark gefüllt, an manchen Stellen die Gefäße bedeutend erweitert. Die Blutgefäße, die mit kleinen Blutkörperchen gefüllt sind, haben eine homogene, colloidartige Beschaffenheit. Im Kapselraume der Glomeruli sind oft homogene oder feinkörnige Exsudate zu finden. Die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen haben starke Fettinfiltration, die Kerne sind jedoch nicht verändert.

Milz. Starke Hyperämie, Malpighische Körperchen wenig vorhanden,

klein und von der Umgebung scharf abgegrenzt; Leukocyten wenig vorhanden. Milzbalken nicht besonders vermehrt.

Leber. Im Zentrum der Leberläppchen die Kapillaren stark mit Blut gefüllt und erweitert. Leberzellen sind in dieser Gegend stark verändert. Interstitielles Bindegewebe etwas vermehrt.

Herz. Verschwinden der Querstreifung und Hervortreten der Längsstreifung; Spaltung der Muskelfasern in die Primitivbündel. Die Kapillaren der Muskelfasern mit Blut stark gefüllt und erweitert.

Lunge. Starke Hyperämie; Kapillaren stark erweitert, Septen etwas verdickt. Verdickung der Intimaschicht der Blutgefäßwand deutlich bemerkbar.

Pankreas. Leichte Hyperämie, sonst nichts.

Magen unverändert.

Katze II, männlich. Thyreoidectomiert, gestorben 2 Tage nach der Operation.

Niere. Rinden und Marksubstanzkapillaren stark hyperämisch, besonders die Glomeruluskapillaren sehr stark mit Blut gefüllt und erweitert. Epithelzellen der gewundenen Kanälchen haben starke Fettinfiltration. die Kerne sind nicht verändert.

Milz. Starke Hyperämie. Malpighische Körperchen reichlich vorhanden, Leukocyten in der Milzpulpa vermindert.

Leber. Starke Hyperämie, besonders in den zentralen Teilen der Leberläppchen. Leberzellen bedeutend kleiner, gedrückt durch die erweiterten Blutgefäße; jedoch nicht degeneriert.

Herz. Die Kapillaren der Muskelfasern mit Blut gefüllt, sonst nicht verändert.

Lunge. Starke Hyperämie, Septen etwas verdickt.

Magen unverändert.

Katze III, weiblich. Thyreoidectomiert, gestorben 2 Wochen nach der Operation.

Niere. Sowohl in der Rinden- als auch in der Marksubstanz sind die Gefäße mit Blut sark gefüllt, überall ist Rundzelleninfiltration vorhanden. Glomeruluskapillaren besonders stark mit Blut gefüllt, im Kapselraum entweder homogenes oder mit Blutkörperchen gemischtes Exsudat vorhanden. An vielen Stellen ist von der Oberfläche der Rindensubstanz nach innen starke Rundzelleninfiltration; in manchen Gegenden sind die Bindegewebsfasern stark vermehrt und die Glomeruluskapseln stark verdickt, die gewundenen Kanälchen fast verschwunden. Mehrere Harnkanälchen haben einen homogenen Inhalt, welcher durch Eosin rosarot gefärbt wird. Die Epithelzellen derselben Kanälchen sind bedeutend niedriger, die Kerne unverändert. Blutgefäße, besonders deren Intimaschicht, verdickt.

Milz. Starke Hyperämie, Milzbalken sehr vermehrt und vergrößert. Malpighische Körperchen haben sehr wenig Leukocyten.

Leber. Die Kapillaren sind ziemlich stark mit Blut gefüllt. Verdickung der Gefäßwände ist deutlich sichtbar.

Herz unverändert.

Lunge. Die Kapillaren mit Blut stark gefüllt und erweitert; Septen sehr verdickt und manche Alveolen zusammengepreßt.

Katze IV, weiblich. Thyreoidectomiert, gestorben 8 Tage nach der Operation.

Niere. Hyperämisch wie oben erwähnt, besonders die Glomeruluskapillaren mit Blut stark gefüllt, manche Glomeruli haben im Kapselraume homogenen Inhalt. Überall starke Rundzelleninfiltration; die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen zeigen sehr starke, fettige Degeneration, Zellprotoplasma wenig vorhanden, die Kerne sind meistens verschwunden, dafür treten Leukocyten auf. Eine Verdickung der Gefäßwand ist bemerkbar.

Milz. Starke Hyperämie, Milzbalken bedeutend vermehrt und verdickt. Malpighische Körperchen wenig vorhanden, klein; im allgemeinen Bindegewebszellen überwuchernd, dagegen Leukocyten bedeutend vermindert.

Leber. Kapillaren mit Blut gefüllt und erweitert; an verschiedenen Stellen die Kerne der Leberzellen verschwunden.

Lunge. Leichte Hyperämie.

Herz. Die Kapillaren der Muskelfasern mit Blut stark gefüllt.

Katze V, weiblich. Thyreoidectomiert, 3 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Wie oben beschrieben, starke Hyperämie, besonders Glomeruluskapillaren stark mit Blut gefüllt. Epithelzellen der gewundenen Kanälchen zeigen starke fettige Degeneration, die Kerne sind unverändert.

Milz. Leichte Hyperämie; Malpighische Körperchen sind deutlich zu sehen, klein, haben wenig Leukocyten.

Leber. Kapillaren stark mit Blut gefüllt.

Herz unverändert.

Pankreas nicht verändert.

Lunge. Leichte Hyperämie, sonst nichts.

Katze VI, weiblich. Thyreoidectomiert, gestorben 6 Tage nach der Operation.

Niere. Starke Hyperämie, besonders die Glomeruluskapillaren stark mit Blut gefüllt. Überall starke Rundzelleninfiltration deutlich zu sehen. Epithelzellen der gewundenen Kanälchen haben viele Vakuolen (Fett!), viele Epithelzellen haben keinen Kern, dafür treten Leukocyten auf.

Milz. Kapillaren stark mit Blut gefüllt; Malpighische Körperchen sind klein, haben wenig Leukocyten.

Leber. Leichte Hyperämie; Kapillaren bedeutend erweitert. Die Kerne der Leberzellen sind unverändert.

Herz. Muskelkapillaren mit Blut stark gefüllt und erweitert.

Pankreas. Leichte Hyperämie, sonst unverändert.

Lunge. Blutgefäße mit Blut stark gefüllt und stark erweitert.

Katze VII. Drei Viertel der Schilddrüse extirpiert; gestorben 11 Tage nach der Operation.

Niere. Die Kapillaren mit Blut gefüllt; überall in geringerem Grade Leukocyteninfiltration; Überwucherung des Bindegewebes besonders an den Glomeruluskapseln bedeutend; Epithelzellen der gewundenen Kanälchen stark körnig zerfallen, Kerne verschwunden, dafür treten Leukocyten auf.

Milz. Starke Hyperämie; Milzbalken vermehrt und vergrößert; Malpighische Körperchen sind klein, Leukocyten sind wenig vorhanden.

Leber. Kapillaren mit Blut stark gefüllt; zwischen den Leberzellen sind viele Leukocyten sichtbar; die Kerne der Leberzellen sind unverändert.

Herz. Verschwinden der Querstreifung und Hervortreten der Längsstreifen, sonst unverändert.

Pankreas. Leichte Hyperämie.

Lunge. Leichte Hyperämie, Verdickung der Intimaschicht der Gefäßwand ist deutlich zu sehen.

Magen unverändert.

Hund I, männlich. Thyreoidectomiert, gestorben 4 Tage nach der Operation.

Niere. Sowohl in der Mark- als auch in der Rindensubstanz die Gefäße stark mit Blut gefüllt, sonst nichts verändert.

Milz. Starke Hyperämie, Malpighische Körperchen haben wenig Leukocyten und sind nicht scharf von der Umgebung abgegrenzt.

Lunge. Leichte Hyperämie, sonst nicht verändert.

Herz unverändert.

Pankreas nicht verändert.

Magen unverändert.

Hund II, weiblich. Thyreoidectomiert, 9 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Die Kapillaren, besonders in der Marksubstanz, stark mit Blut gefüllt. Interstitielle Bindegewebszellen etwas vermehrt. Epithelzellen der Harnkanälchen nicht verändert.

Leber. Starke Hyperämie, Kapillaren sehr erweitert. Leberzellen zeigen starke Fettinfiltration.

Milz. Milzbalken vergrößert und vermehrt; Malpighische Körperchen in geringer Zahl vorhanden, haben wenig Leukocyten.

Lunge. Leichte Hyperämie, sonst nichts.

Herz. Leichte Trübung, sonst nicht verändert.

Pankreas unverändert.

Hund III, männlich. Thyreoidectomiert, 7 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Sowohl in der Mark- als auch in der Rindensubstanz starke Hyperämie, besonders Glomerulusgefäße stark mit Blut gefüllt. Die Bindegewebszellen an den Glomeruluskapseln etwas vermehrt. Die Epithelzellen der Harnkanälchen nicht verändert.

Herz nicht verändert.

Lunge. Kapillaren mit Blut gefüllt.

Hund IV, männlich. Thyreoidectomiert, 10 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Außer stärkerer Hyperämie nichts verändert.

Leber. Leichte Hyperämie.

Milz. Milzbalken verdickt und vermehrt. Malpighische Körperchen deutlich zu erkennen, sind klein, haben wenig Leukocyten.

Herz unverändert.

Lunge. Hyperämisch, sonst nichts.

Magen unverändert.

Hund V, männlich. Thyreoidectomiert, 8 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Starke Hyperämie, besonders Glomeruluskapillaren stark mit Blut gefüllt. Im Zwischengewebe an verschiedenen Stellen ist Rundzelleninfiltration sichtbar. Die Epithelzellen der Harnkanälchen unverändert.

Herz. Starke Hyperämie, Muskelfasern nicht verändert.

Lunge unverändert.

Hund VI, weiblich. Thyreoidectomiert, 15 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Sowohl in der Mark- als auch in der Rindensubstanz sind die Kapillaren mit Blut stark gefüllt und erweitert; interstitielle Bindegewebszellen überall vermehrt, auch findet sich Rundzelleninfiltration. In der Rindensubstanz ist an verschiedenen Stellen das interstitielle Bindegewebe gewuchert und zieht mehrere Glomeruli zusammen.

Leber. Leichte Hyperämie, Leberzellen unverändert.

Herz. Leichte Hyperämie und Trübung der Muskelfasern.

Lunge. Starke Hyperämie, Septen etwas verdickt.

Hund VII, weiblich. Thyreoidectomiert, 7 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Die Kapillaren stark mit Blut gefüllt. In der Marksubstanz die Epithelzellen der Harnkanälchen verschwunden, dafür treten Rundzellen auf. Die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen nicht verändert.

Milz. Milzbalken vermehrt und vergrößert, Malpighische Körperchen nicht deutlich sichtbar; Leukocyten bedeutend vermindert.

Leber. Die Kapillaren mit Blut gefüllt; Leberzellen nicht verändert.

Herz unverändert.

Pankreas nicht verändert.

Lunge. Leichte Hyperämie, sonst nichts.

Magen nicht verändert.

Hund VIII. Thyreoidectomiert, 13 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Starke Hyperämie; in der Marksubstanz die Epithelzellen der Henleschen Schleifen fast verschwunden, dafür treten Leukocyten

auf; in der Rindensubstanz auch an verschiedenen Stellen die Kerne der Epithelzellen verschwunden, die Kanälchen gefüllt mit Leukocyten.

Milz. Die Kapillaren stark mit Blut gefüllt; Malpighische Körperchen ganz verschwunden und Leukocyten sehr wenig vorhanden. Verdickung der Intimaschicht der Gefäßwände bedeutend.

Herz unverändert.

Lunge. Hochgradige Hyperämie, die Erweiterung der Gefäße ist deutlich, Septen stark verdickt; die Alveolenlumina sind zusammengepreßt.

Hund IX. Thyreoidectomiert, 10 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Hyperämisch wie in oben erwähnter Weise. In den Epithelien der Henleschen Schleife findet sich viel Rundzelleninfiltration. Bei vielen Harnkanälchen verschwinden die Epithelzellen und statt deren treten Rundzellen auf. Gewundene Kanälchen und Sammelröhrchen sind nicht verändert. Blutgefäßwand verdickt an der Intimaschicht.

Milz. Starke Hyperämie, Milzbalken etwas vermehrt; Malpighische Körperchen wenig vorhanden, klein, undeutlich abgegrenzt von der Umgebung; Leukocyten vermindert, dagegen Bindegewebszellen vermehrt.

Leber. Starke Hyperämie, Leberzellen nicht verändert. An den Gefäßwänden ist Rundzelleninfiltration sichtbar.

Lunge. Starke Hyperämie, sonst nichts.

Herz. Leichte Trübung der Muskelfasern, sonst nichts.

Hund X. Thyreoidectomiert. 16 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Kapillaren mit Blut gefüllt, sowohl in der Rinden- als auch in der Marksubstanz ist das interstitielle Bindegewebe vermehrt. Verdickung der Intimaschicht der Blutgefäße bemerkbar. Die Kerne der Epithelzellen der Harnkanälchen unverändert.

Milz. Kapsel stark verdickt, auch Balken vermehrt; Malpighische Körperchen wenig vorhanden; Leukocyten vermindert, dagegen Bindegewebszellen vermehrt.

Leber. Leichte Hyperämie, die Verdickung der Blutgefäßwände bedeutend; einige haben Rundzelleninfiltration.

Herz. Querstreifung fast verschwunden, Längsstreifen deutlich hervortretend; die Kapillaren mit Blut stark gefüllt und erweitert.

Pankreas. Leichte Hyperämie, sonst nicht verändert.

Lunge. Kapillaren mit Blut stark gefüllt und erweitert.

Hund XI. Thyreoidectomiert, 31 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Überall starke Rundzelleninfiltration, am stärksten in der Marksubstanz. Sowohl in der Rinden- als in der Marksubstanz das interstitielle Bindegewebe bedeutend vermehrt. Die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen wenig degeneriert. Glomeruli sind klein, in der Kapsel bilden sich neue Bindegewebszellen, und im Innern der Kapsel Rundzelleninfiltration bedeutend.

Milz. Starke Hyperämie, Milzbalken stark verdickt, Malpighische Körperchen verkleinert und undeutlich abgegrenzt von der Umgebung. Leukocyten wenig vorhanden; Bindegewebszellen vermehrt.

Leber. Leichte Hyperämie, überall findet sich Rundzelleninfiltration. An verschiedenen Stellen die Leberzellen ganz verschwunden.

Herz. Muskelfaserquerstreifen verschwunden, Protoplasma feinkörnig.

Pankreas unverändert.

Lunge. Hyperämie, Septen etwas verdickt.

Hund XII. Thyreoidectomiert, 183 Tage nach der Operation getötet.

Niere. Überall starke Rundzelleninfiltration, besonders an den Henleschen Schleifen die Epithelzellen ganz verschwunden und dafür viele Rundzellen. Interstitielles Bindegewebe auch bedeutend vermehrt. Die Epithelzellen der Sammelröhrchen sind wenig verändert. Die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen zeigen an verschiedenen Stellen starke fettige Degeneration. Glomeruluskapillaren mit Blut stark gefüllt, darin Rundzelleninfiltration deutlich bemerkbar. In der Rindensubstanz findet sich teilweise starke Bindegewebswucherung. Die Verdickung der Intimaschicht der Gefäßwände deutlich erkennbar.

Milz. Leichte Hyperämie, starke Vermehrung der Milzbalken; Malpighische Körperchen klein, haben eine geringere Menge von Leukocyten.

Leber. Nicht hyperämisch, die Erweiterung der Kapillaren bedeutend; Die Leberzellen bedeutend verschmälert, die Kerne sind jedoch nicht verändert.

Herz. Muskelfasern unverändert.

Lunge unverändert.

Hund XIII. Thyreoidectomiert. 198 Tage nach der Operation getötet.

Niere. Sowohl in der Rinden- als auch in der Marksubstanz starke Rundzelleninfiltration. Überall Wucherung der interstitiellen Bindewewebszellen bemerkbar. In den Glomeruli findet sich starke Rundzelleninfiltration, sie haben unregelmäßige Form. Die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen sind an verschiedenen Stellen degeneriert, dafür treten Rundzellen auf.

Milz. Außer leichter Hyperämie nichts verändert.

Leber. Kapillaren mit Blut gefüllt, die Erweiterung der Kapillaren bedeutend, dadurch sind die Leberzellen verschmälert, jedoch die Kerne unverändert.

Herz. Starke Hyperämie, sonst nichts.

Lunge. Leichte Hyperämie, Septen verdickt; an verschiedenen Stellen sind die Alveolen zusammengepreßt.

Affe I. Thyreoidectomiert, 21 Tage nach der Operation gestorben.

Niere. Sowohl in der Mark- als auch in der Rindensubstanz findet sich leichte Hyperämie, überall ist das interstitielle Bindegewebe vermehrt, besonders in den Glomeruluskapseln sind viele kurze, spindelförmige Kerne zu sehen, und im Glomerulus, besonders in den peripherischen Teilen viele Rundzellen bemerkbar, manchmal verwandelt sich der Glomerulus in eine Rundzellenmasse. Im Zwischenbindegewebe findet sich überall Pigmentablagerung. Die Epithelzellen der Harnkanälcheu nicht verändert. Verdickung der Gefäßwände bedeutend.

Leber. Nicht hyperämisch, jedoch die Kapillaren stark erweitert, Leberzellenstränge von einander getrennt und Pigmentablagerung im Zwischengewebe bedeutend.

Affe II. Thyreoidectomiert, 35 Tage nach der Operation getötet.

Niere. Starke Hyperämie, überall die Bindegewebszellen vermehrt: die Glomeruluskapseln etwas verdickt; in verschiedenen Harnkanälchen findet sich homogener, durch Eosin rosarot gefärbter Inhalt. Die Epithelzellen der Harnkanälchen nicht verändert. Verdickung der Gefäßwände und Pigmentablagerung sind deutlich erkennbar.

Milz. Starke Hyperämie und Pigmentablagerung. Malpighische Körperchen sind klein, nicht scharf von der Umgebung abgegrenzt; Leukocyten wenig vorhanden.

Leber. Leichte Hyperämie; Kapillaren stark erweitert und an verschiedenen Stellen Pigmentablagerung bemerkbar. Leberzellen nicht verändert.

Herz. Leichte Hyperämie, sonst nichts.

Lunge. Starke Hyperämie, Alveolen sind voll Exsudat.

Wenn ich aus obigen Befunden Schlußfolgerungen ziehen darf, so muß ich zuerst bei jeder Tierart die Veränderungen der verschiedenen Organe zusammenfassen.

Bei den Katzen, welche meistens nach der Thyreoidectomie nicht länger als 14 Tage leben, haben die pathologischen Veränderungen an verschiedenen Organen einen deutlichen Zusammenhang mit der Lebensdauer der Tiere. So sind bei den Tieren, die in 2—3 Tagen nach der Operation gestorben sind. an Nieren, Milz, Leber, Herz, Pankreas und Lungen außer starker Hyperämie keine besonderen Veränderungen bemerkbar. Dagegen stellten sich nach 6 Tagen besondere Veränderungen ein und nach 8 Tagen nahmen die Veränderungen an Bedeutung zu: Bei den Nieren ergab sich außer starker Hyperämie noch eigentümliche Rundzelleninfiltration, welche durch Einwanderung von Leukocyten in veränderte Epithelzellen der Harnkanälchen entstanden ist. In den Epithelzellen der Sammelröhrchen kamen jedoch nie solche Rundzellen vor, Ferner findet sich im Kapselraum der Glomeruli und Harnkanälchen ein homogenes Exsudat.

Bei der Milz kamen verschiedene Veränderungen vor. Vor allem sind starke Veränderungen der Malpighischen Körperchen und der Leukocyten vorhanden. Obgleich letztere schon am 3. Tage nach der Operation vorhanden waren, wurden sie mit der Zeit stärker.

Die Leber wurde im höchsten Grade hyperämisch, und die Kapillaren erweiterten sich wie teleangiectatisch; dadurch wurden die Leberzellen zusammengedrückt und manchmal degeneriert.

Andere Organe, Herz, Pankreas, Lunge und Magen zeigen außer starker Hyperämie keine Veränderung, doch ist Verdickung der Intimaschicht der Gefäßwände bei allen Organen deutlich sichtbar.

Wenn das Leben der Tiere länger als acht Tage dauerte, sind die Veränderungen der verschiedenen Organe etwas anders: Bei einer Katze (Lebensdauer 14 Tage) hatten die Nieren außer oben erwähnten Veränderungen noch starke Bindegewebswucherungen, während bei einer anderen (Lebensdauer 11 Tage) entzündliche Vorgänge nicht stark auftraten, jedoch die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes bedeutend war. Die Milz war auch mit der Zeit mehr verändert, Malpighische Körperchen waren entweder ganz klein oder verschwunden, dagegen die Milzbalken vermehrt und vergrößert. Andere Organe, Leber, Herz, Lunge, Pankreas und Magen zeigten keine besonderen Veränderungen.

Bei den Hunden sind die Veränderungen etwas anders als bei den Katzen. Bis zu einer Woche nach der Operation kamen außer starker Hyperämie an verschiedenen Organen keine pathologischen Veränderungen vor; erst nach 8—15 Tagen wurden eigentümliche Veränderungen bemerkbar. An den Nieren bestand Rundzelleninfiltration in den Epithelzellen der verschiedenen Harnkanälchen und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes; viele Tiere jedoch, welche 7—9—10 Tage lebten, zeigten manchmal keine besondere Veränderung als stärkere Hyperämie. Bei einem am 31. Tage nach der Operation gestorbenen Tiere wurden die Veränderungen stärker; endlich bei den am 183. und 198. Tage nach der Operation getöteten Tieren waren die Veränderungen im höchsten Grade vorhanden. So waren die Epithelzellen der Harnkanälchen ganz degeneriert, dafür traten die Rundzellen auf, auch Überwucherungen des interstitiellen Bindegewebes waren bedeutend. Obgleich bei den Hunden Rundzelleninfiltration an den Nieren wie bei den Katzen vorkam, fand sich kein Exsudat in den Glomeruli und Harnkanälchen. Milzveränderungen stellten sich schon am 4. Tage

mit der Verminderung der Leukocyten ein, und in 7—16 Tagen waren die Milzbalken vermehrt und vergrößert, auch die Malpighischen Körperchen waren merkwürdigerweise verkleinert, die Verminderung der Leukocyten trat ganz besonders hervor. Diese Veränderungen waren nicht progressiv. Bei dem am 31. Tage verstorbenen Tiere waren die Veränderungen fast ebenso, wie bei den vorher erwähnten Tieren, und bei einem am 186. Tage nach der Operation getöteten Tiere waren keine Veränderungen außer der Hyperämie. Die Leberkapillaren waren bei den nur wenige Tage lebenden Tieren stark mit Blut gefüllt, bei längerer Lebensdauer verschwinden die hyperämischen Zustände, doch blieb die Erweiterung der Kapillaren zurück. Die Leberzellen hatten jedenfalls keine Veränderungen. Andere Organe, Herz, Pankreas, Lunge und Magen zeigten außer Hyperämie keine besonderen Veränderungen. Nur eine Veränderung, welche mit der Zeit immer stärker auftrat, war diejenige der Blutgefäßwände.

Bei den Affen kamen auch dieselben Veränderungen vor: bei einem zeigte die Niere das Exsudat in den Harnkanälchen. bei dem anderen waren die Rundzelleninfiltration und die Vermehrung des Bindegewebes bedeutend. Leber, Milz, Herz und Lunge boten auch dieselben Veränderungen dar, wie bei den anderen Tieren; eine bemerkenswerte Erscheinung war die Pigmentablagerung in verschiedenen Organen. Diese war nicht nur im Zwischengewebe, sondern auch in erweiterten Kapillaren sichtbar.

Nach meiner Beobachtung waren, wie D'Amore und andere gefunden haben, die Glomerular- und Interstitialgefäße der Niere sehr erweitert. Ich habe kugel- oder cylinderförmige, homogene Körper in den Harnkanälchen und im Kapselraume der Glomeruli bei den Katzen gesehen. Diese Körper sind dieselben, über welche bereits Rosenblatt und Bensen geschrieben haben. Über die Entstehungsweise bin ich jedoch ganz anderer Ansicht als Rosenblatt. Nach meiner Ansicht ist diese homogene Masse ein Exsudat, welches durch akute entzündliche Vorgänge entstanden ist. Diese Veränderung fand ich merkwürdigerweise nur bei drei Katzen und einem Affen; bei Hunden konnte ich einen derartigen Zustand nicht finden.

Die Veränderung, welche von Blum aufgefunden und von ihm „Nephritis autointoxicatoria“ genannt ist, konnte ich nicht finden. Nach meiner Beobachtung kam eine starke, interstitielle Bindegewebswucherung in der Niere nur sehr selten vor. Überhaupt ist das interstitielle Bindegewebe der Nieren selbst bei normalen Hunden in ungleichmäßiger Menge vorhanden. Obgleich ich auch bei manchen thyreoidectomierten Tieren starke Wucherung des interstitiellen Bindegewebes gesehen habe, ist dieselbe bei den nicht thyreoidectomierten Tieren auch oft zu finden. Deshalb bin ich auch der Ansicht, daß einfache Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes keine pathologische Erscheinung ist. Pathologisch können nur starke entzündliche Vorgänge die Wucherung des interstitiellen Bindegewebes hervorrufen. Diese hat auch, wie ich bei Katze III beschrieben habe, sogar einen gewissen Zusammenhang mit starker Degeneration des Parenchyms der Niere. Besonders muß ich noch den Infiltrationszustand mit Rundzellen hervorheben. Jedenfalls kommen die Rundzellen zuerst nicht im interstitiellen Bindegewebe, sondern zwischen den Epithelzellen der Harnkanälchen der Marksubstanz vor, sie vermehren sich mit der Zeit, dagegen verschwinden die Epithelzellen der Harnkanälchen, und schließlich sind die Harnkanälchen meist mit Rundzellen gefüllt. Nachdem in der Marksubstanz eine ziemlich starke Rundzelleneinwanderung eingetreten ist, fängt erst in der Rindensubstanz dieselbe Veränderung an. Eine weitere wichtige Veränderung bei den Nieren ist die Verdickung der Gefäßwände.

Obgleich Blum an der Milz keine Veränderung finden konnte, fand jedoch Bensen starke Hyperämie und Pigmentablagerung. Ich fand außer starker Hyperämie noch Verminderung der Leukocyten und Verkleinerung der Malpighischen Körperchen; im späteren Stadium auch Vergrößerung der Milzbalken. Das Bindegewebe der Milzpulpa erscheint sehr vermehrt; dies kann nur durch Verminderung der Leukocyten hervorgerufen worden sein. Pigmentablagerung habe ich nur bei den Affen beobachtet.

Bei der Leber fand Rosenblatt zuerst, außer Stauungshyperämie und kleinen Hämorrhagien, Degenerationserscheinungen an den Parenchymzellen. Während Blum keine Verän-

derung an der Leber finden konnte, schrieb Bensen folgendes: „Neben der mit Fettinfiltration beginnenden und frühzeitig von Kernzerfall begleiteten Entartung des Protoplasmas sehen wir aber noch starke Hyperämie und Ansammlung von Leukocyten, die zunächst spärlich in der nächsten Umgebung der Gefäße auftreten, später immer reichlicher werden und auch eindringen in zerfallene Leberzellen; teilweise bilden sich sogar absceßartige Ansammlungen von Leukocyten". Ich habe sowohl starke Hyperämie und Erweiterung der Kapillaren, wie auch bei manchen die Rundzelleninfiltration an den Gefäßwänden gesehen. Aber Degenerationsvorgänge habe ich sehr wenig bemerkt, nur an den Stellen, wo die Hyperämie am höchsten war, waren einige Leberzellen degeneriert. Ferner war noch bei der Leber die Verdickung der Gefäßwände deutlich.

Am Herzmuskel habe ich, wie Bensen, bei manchen Tieren Trübung der Muskelfasern gesehen, eine auffallende Erscheinung ist aber starke Hyperämie der Muskulatur.

In den Lungen fand ich regelmäßig starke Hyperämie und Erweiterung der Kapillaren, dadurch sind die Septen manchmal verdickt.

Im Pankreas und Magen habe ich nichts besonderes gefunden.

Nach meinen Beobachtungen sind Organveränderungen der thyreoidectomierten Tiere nicht nur, wie Blum behauptet, in den Nieren, sondern auch in der Milz und Leber eingetreten. Auffallende Erscheinungen sind die Gefäßveränderungen, Hyperämie und Verdickung der Intimaschicht der Gefäßwände. Erst nach diesen Veränderungen kommt bei den Nieren Rundzelleneinwanderung in die Harnkanälchen und Exsudat in Glomeruli und Harnkanälchen vor. Dazu kommen noch die Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes. Ferner stehen die Veränderungen der Milz und Leber immer in intimem Verhältnis mit den Blutgefäßveränderungen. Daraus schließe ich, daß alle Veränderungen der Organe eine Folge der Blutveränderungen sind.

Deswegen habe ich eine genauere Untersuchung des Blutes vorgenommen.

Die Blutuntersuchung machte zuerst Kocher im Jahre 1883 an 17 thyreoidectomierten Menschen. Bei Tieren haben

Zesas, de Quervain, Lanz und Boyce, Enderlen, Formánek und Hoskoveo, Masion, Wlatschenko und Dinkmann und andere verschiedene Untersuchungen gemacht. Die Befunde dieser Forscher sind kurz folgende: Eine bedeutende Abnahme der roten und Zunahme der weißen Blutkörperchen. Die Eisenmenge des Blutes ist verringert, der Oxyhämoglobingehalt herabgesetzt. Ferner beobachteten einige Autoren, daß die weißen Blutkörperchen im Vergleich mit denjenigen der Kontrolltiere auffallend wenig färbbar sind, und der Sauerstoffgehalt der roten Blutkörperchen gering vermehrt ist.

Ich habe Blutuntersuchungen an Katzen, Hunden und einem Affen angestellt.

Untersuchungsmethode.

Als Zählapparat gebrauchte ich Thoma-Zeiß' Blutkörperchenzählapparat. Zuerst habe ich die gesamten Blutkörperchen, dann die weißen Blutkörperchen gezählt.

Zur quantitativen Bestimmung des Blutfarbstoffes habe ich das Hämometer von Fleischl benutzt.

Morphologische Untersuchungen der Blutkörperchen habe ich an Trockenpräparaten gemacht. Zur Färbung habe ich Ehrlichsches Triacid und Ziemannsche Methylenblau-Eosinmischung angewendet.

Resultate.

Katze A. Thyreoidectomiert, bei der Operation Blutuntersuchungen angestellt.

Haemoglobingehalt	75 p. c.
rote Blutkörperchen	4203200
weiße „	10000 (1 : 420)

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen	7,4 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . .	68,2 „
große uninucleäre Zellen	6,3 „
kleine „ „	17,4 „
Übergangsformen	3,1 „

Bis zum 4. Tage nach der Operation hat das Tier weder Zuckungen noch tetanische Anfälle gehabt. Am 5. Tage traten starke Zuckungen und tetanische Anfälle ein, und die Blutuntersuchungen ergaben:

Hämoglobingehalt	75 p. c.
rote Blutkörperchen	4359690
weiße „	24320 (1 : 179).

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen	5,6 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . .	81,6 „

große uninucleäre Zellen . . . . . 4,2 p. c.
kleine „ „ . . . . . 5,6 „
Übergangsformen . . . . 2,8 „

Von diesem Tage an hat das Tier täglich ein oder mehrere Male Zuckungen oder tetanische Anfälle gehabt und ist am 13. Tage gestorben. Zwei Stunden vor dem Tode sind wieder Blutuntersuchungen gemacht.

Hämoglobingehalt . . . . . 55 p. c.
rote Blutkörperchen 2234000
weiße „ . . . . 38000 (1 : 59)

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen . . . . 1,8 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . . 90,0 „
große uninucleäre Zellen . . . . . 3,6 „
kleine „ „ . . . . . 1,0 „
Übergangsformen . . . . 3,6 „

Katze B. Thyreoidectomiert; Blutuntersuchungen bei der Operation:

Hämoglobingehalt . . . . . . 80 p. c.
rote Blutkörperchen 4844400
weiße „ . . . . . 35600 (1 : 136).

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen . . . . 13,7 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . . 56,0 „
große uninucleäre Zellen . . . . . . 13,6 „
kleine „ „ . . . . . . 16,4 „
Übergangsformen . . . . 1,3 „

Nach der Operation am Tier keine besondere Erscheinung; zwei Tage nach der Operation plötzlich gestorben. Während des Sterbens machte ich Blutuntersuchungen.

Hämoglobingehalt . . . . 67 p. c.
rote Blutkörperchen . . . . ?
weiße „ . . . . ?

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen . . . . 1,0 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . . 82,7 „
große uninucleäre Zellen . . . . . . 4,9 „
kleine „ „ . . . . . . 7,3 „
Übergangsformen . . . . 4,0 „

Hund. Thyreoidectomiert. Sechs Monate nach der Operation sind Blutuntersuchungen angestellt.

Hämoglobingehalt . . . . . . 50 p. c.
rote Blutkörperchen 1840000
weiße „ . . . . . 36920 (1 : 50).

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen	2,0 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . .	74,0 „
große uninucleäre Zellen	10,0 „
kleine „ „	10,0 „
Übergangsformen	4,0 „

Bei diesem Hunde konnte ich vor der Operation Blutuntersuchungen nicht vornehmen, deshalb nahm ich ein Kontrolltier, welches dasselbe Körpergewicht und dasselbe Alter hatte.

Hund (Kontrolltier).

Hämoglobingehalt	80 p. c.
rote Blutkörperchen	4175600
weiße „	14000 (1:300).

Die verschiedenen weißen Blutzellen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen	9,2 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . .	56,7 „
große uninucleäre Zellen	18,4 „
kleine „ „	14,4 „
Übergangsformen	1,2 „

Affe. Thyreoidectomiert; vor der Operation ergab die Blutuntersuchung:

Hämoglobingehalt	80 p. c.
rote Blutkörperchen	4202400
weiße „	17600 (1:240)

Die verschiedenen weißen Blutkörperchen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen	9,5 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . .	22,6 „
große uninukleäre Zellen	29,7 „
kleine „ „	1,2 „

Seit dem zweiten Tage nach der Operation hatte das Tier täglich starke Zuckungen und Tetanie; sie waren am 9. Tage besonders stark und am 10. Tage habe ich wieder Blutuntersuchungen gemacht.

Hämoglobingehalt	55 p. c.
rote Blutkörperchen	2823200
weiße „	16800 (1:168).

Die verschiedenen weißen Blutkörperchen sind in folgendem Verhältnis vorhanden:

eosinophile Zellen	5,2 p. c.
multinucleäre neutrophile Zellen . . .	31,4 „
große uninucleäre Zellen	17,3 „
kleine „ „	45,6 „
Übergangsformen	0,5 „

Nach der Thyreoidectomie ist der Hämoglobingehalt im Blut bei allen Tieren bedeutend niedriger, als vor der Operation. Immer nahm auch die Zahl der roten Blutkörperchen ab, dagegen nehmen die weißen Blutkörperchen nach der Operation gewöhnlich zu. Nur bei dem Affen sind die weißen Blutkörperchen nach der Operation nicht vermehrt.

Die Veränderungen der verschiedenen weißen Blutkörperchen sind auch bei verschiedenen Tieren fast übereinstimmend. Bei allen Tieren sind die multinucleären Zellen stark vermehrt. Wenn auch die anderen weißen Blutzellen nach der Operation relativ vermindert erschienen, so sind sie tatsächlich doch vermehrt.

Diese Blutveränderungen traten bei den Katzen nach Exstirpation der Schilddrüse in einigen Tagen ein mit Zersetzung der roten Blutkörperchen und der Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Ich nehme an, daß dieselben Erscheinungen bei den Hunden auch vorkommen.

Wenn ich aus diesen Beobachtungen einen Schluß ziehen darf, so muß ich sagen, daß die direkte Folge der Thyreoidectomie bei Tieren die Veränderung des Blutes ist. Die nächste Folge ist Veränderung der Gefäßwände. Die sämtlichen Veränderungen der verschiedenen Organe, welche von vielen Autoren beobachtet und zu den hauptsächlichsten Veränderungen gezählt wurden, sind nur sekundärer Natur. Auch die Lebensdauer der thyreoidectomierten Tiere hängt mit der Veränderung des Blutes zusammen.

Schlußwort.

Was für eine Funktion hat die Schilddrüse? Seit Schiff hat eine Anzahl Forscher sich mit dieser Frage beschäftigt. Ihre Untersuchungen beschränkten sich hauptsächlich auf makroskopische Befunde; ihre Ansichten über die Ausfallerscheinungen waren daher geteilt, es dauerte lange, bis sie einig wurden. Dennoch ist die Frage nur unvollständig geklärt.

v. Eiselsberg schrieb in der „Deutschen Chirurgie" (1901) folgendes:

„An den verschiedensten Tieren, insbesondere Hunden und Katzen sind bereits hunderte von einschlägigen Versuchen gemacht worden, welche festgestellt haben, daß die totale Entfernung des Organs von einer meist rasch einsetzenden, unter Krämpfen einhergehenden, schweren Allgemein-

erkrankung (Tetanie) oder chronischen Zuständen (Kachexie) gefolgt ist. Beide Erkrankungen enden meist tötlich. Bei Pflanzenfressern treten die acuten Schäden nicht so konstant auf, fast ausnahmslos kommen jedoch chronische Störungen vor, welche besonders dann beobachtet werden, wenn die Tiere in frühester Jugend operiert wurden."

Wie ist es nun zu erklären, daß bei Karnivoren akute wie chronische Erscheinungen auftreten, während bei Herbivoren nur die chronische Erscheinung vorherrscht? Wenn ein Organ, welches eine zum Leben wichtige Funktion verrichtet, einmal aus dem Körper exstirpiert wird, müssen die Ausfallerscheinungen bei sämtlichen Tieren wenigstens fast gleichartig sein. Das ist der Grund, weshalb H. Munk einmal Zweifel an der Funktion der Schilddrüse ausgesprochen hat. Ich habe auch die verschiedenen diesbezüglichen Veröffentlichungen geprüft und muß gestehen, daß die Frage: Warum erkranken die schilddrüsenlosen Tiere nicht gleichartig, noch offen ist. Diese wichtige Frage hat bisher niemand genügend aufgeklärt. Wenn die Autoren mit den Exstirpationsversuchen zugleich pathologisch-histologische Untersuchungen an verschiedenen Organen gemacht hätten, müßte diese wichtige Frage schon früher erledigt worden sein. Unter den Autoren haben nur einige die Organveränderungen der thyreoidektomierten Tiere beobachtet und mikroskopische Untersuchungen angestellt. Die Befunde dieser wenigen Autoren wurden jedoch von der Mehrzahl ignoriert.

Aus den verschiedenen Untersuchungen der thyreoidektomierten Tiere, insbesondere den Organveränderungen, ziehe ich folgenden Schluß:

Bei den thyreoidektomierten Tieren entsteht im Blut durch den Stoffwechsel eine Substanz, die die roten Blutkörperchen zersetzt und gleichzeitig an den Blutgefäßwänden Schaden anrichtet, ferner durch Chemotaxis eine Vermehrung der Leukocyten im Blute hervorruft.

Wenn diese schädliche Substanz in großer Menge im Blut produziert wird, so können bei den thyreoidektomierten Tieren die akuten Erscheinungen, Zuckungen, tetanische Anfälle und rascher Tod eintreten. In diesem Fall sind vielfach an dem peripherischen und im zentralen Nervensystem durch

die Blutveränderungen, starke Hyperämie, Erweiterung der Kapillaren, entweder mechanische Störungen, oder zugleich auch durch Ernährungsstörungen degenerative Veränderungen zu finden. Die Vorgänge sind vermutlich dieselben, wie diejenigen, welche ich bei der Leber beschrieben habe. Wenn die schädliche Substanz in geringer Menge im Blut entsteht, kann sie nur allmählich die Veränderungen der verschiedenen Organe hervorrufen und kann Kachexie oder Wachstumsstörungen verursachen. Die Produktionsmenge der schädlichen Substanz hängt nicht mit der Tierspecies, sondern mit den Nahrungsmitteln zusammen. Nach meiner Ansicht entsteht. jemehr kernhaltige Nahrungsmittel das Tier einnimmt, desto mehr schädliche Substanz. Es ist Tatsache, daß bei den Herbivoren, wie auch bei den durch Milch ernährten Carnivoren die Ausfallerscheinungen viel leichter auftreten, als bei den ausschließlich mit Fleisch ernährten Tieren. Was ich hier die schädliche Substanz nenne, ist nach meiner Ansicht eine Art von Nucleoproteid, welches aus den Kernen der Nahrungsmittel stammt.

Wie verhält sich diese Substanz zu der Schilddrüse? Das ist die Erklärung für die Funktion der Schilddrüse. Obgleich meine Untersuchungen in dieser Richtung noch nicht ganz abgeschlossen sind, will ich hier vorläufig meine Ansichten darüber aussprechen. Bevor ich dies tue, werde ich einige Theorien über die Funktion der Schilddrüse, die bisher bekannt geworden sind, kurz anführen.

1. Sogenannte Regulationstheorie (von Schrieger-Liebermeister); sie war früher ziemlich verbreitet. In neuerer Zeit hat v. Cyon wieder die Funktion der Schilddrüse in demselben Sinne zu erklären versucht.

2. Blutbildungstheorie; sie wurde zuerst von Tiedemann im Jahre 1833 aufgestellt und hatte lange Zeit viele Anhänger.

3. Sekretionstheorie; sie ist in neuester Zeit von verschiedenen Forschern Horsley, v. Eiselsberg, Notkin. Wormser u. a. durch viele Tierversuche und klinische Beobachtungen aufgestellt. Über die Funktion des Sekrets der Schilddrüse sind die Meinungen der Autoren verschieden; einige

glauben, die Schilddrüse liefere einen für den gesamten Stoffwechsel oder für die Ernährung des Nervensystems notwendigen Stoff; andere erklären das Sekret als ein in der Schilddrüse gebildetes Antitoxin, daß dazu bestimmt sei, giftige Stoffwechselprodukte im Kreislauf unschädlich zu machen; der Dritte sagt, daß die Schilddrüse giftige Eiweißprodukte des allgemeinen Stoffumsatzes aus dem Blute sammelt und vermittelst eines ihr eigenen Enzyms in seine Bestandteile spaltet, und in die für den Organismus notwendigen Substanzen umwandelt.

4. Entgiftungstheorie; Blum behauptet, daß die lebenswichtige Funktion der Thyreoidea nicht in der Abgabe eines Sekrets bestehen kann, sondern nur in dem Herausgreifen und Fesseln von continuierlich im Körper entstehenden Giftstoffen. Nach Blums Ansicht werden diese Giftstoffe in der Schilddrüse durch von ihm als Fangsubstanz bezeichnete Stoffe gebunden und dadurch für den Organismus unschadlich gemacht. Ein wirksames Entgiftungsmittel, aber, wie er schon früher dargetan hat, nicht das alleinige, ist der Jodierungsprozeß der Schilddrüse. Ferner schrieb Blum: „Die Lehre von der Schilddrüse als einem entgiftenden Organe, einem Schutzorgane des Zentralnervensystems, führt in logischer Folge zu dem Schlusse, daß Anomalien in der Tätigkeit der Thyreoidea Vergiftungserscheinungen am Zentralnervensystem bedingen."

Nach meiner Ansicht ist die Schilddrüse ein entgiftendes Sekretionsorgan. Die Epithelzellen der Schilddrüse haben die Tätigkeit, daß sie das Jod aus verschiedenen Jodverbindungen, welche in Blut und Lymphe zirkulieren, herausgreifen, um in den Zellen eine jodhaltige Globulinsubstanz zu bilden. Diese Substanz hat vielleicht eine Attraktionsfähigkeit, mit dem giftigen Eiweißstoff im Blut, welcher eine Art von Nucleoproteid ist, eine Verbindung einzugehen. Diese Verbindung, die ich Thyreotoxin nenne, wird aus den Epithelzellen in Follikelräume gesondert. Nachdem das Thyreotoxin in den Follikeln sich gesammelt hat, kommt noch ein chemischer Vorgang dazu und spaltet es in zwei verschiedene Substanzen, welche nicht schädlich sind. Diese verschiedene Substanzen sind sogenannte Colloidsubstanzen.

Die unschädlichen Substanzen, welche aus Thyreotoxin entstehen, sind meiner Ansicht nach auch eine Art von Nucleoproteid und jodhaltiges Globulin, welche nur durch die Umsetzung der Molecule von einander unschädlich geworden sind. Diese beiden unschädlichen Substanzen gehen dann in Lymph- oder Blutgefäße über, und das Jod des jodhaltigen Globulins wird, sobald es aus den Follikeln heraustritt, durch die Epithelzellen der Schilddrüse aufgenommen. Deshalb konnte auch Blum außerhalb der Schilddrüse kein Jod nachweisen. Den Übergang der Colloidsubstanz in Lymph- und Blutgefäße kann man leicht mikroskopisch nachweisen. Man sieht nämlich bei jeder Schilddrüse in den Lymph- und Blutgefäßen Colloidsubstanz. Das ist eine unumstößliche Tatsache in der Histologie der Schilddrüse.

Ich fasse hier nochmals meine vorläufigen Untersuchungsergebnisse über die Funktion der Schilddrüse in folgenden Sätzen kurz zusammen:

1. Die Schilddrüse ist ein Sekretionsorgan und entgiftet in der Drüse einen für das Blut schädlichen Eiweißstoff.

2. Dieser schädliche Stoff ist eine Art von Nucleoproteid. welches aus den Zellkernen der Nahrungsmittel entsteht.

3. In den Drüsenzellen der Schilddrüse bildet sich ein jodhaltiges Globulin, welches eine Attraktionskraft für den Eiweißstoff des schädlichen Nucleoproteides besitzt. Diese beiden Substanzen werden als eine Verbindung aus den Zellen in den Follikeln abgesondert. Diese Suhstanz nenne ich „Thyreotoxin".

4. Thyreotoxin spaltet sich mit der Zeit durch die Umsetzung der Moleküle in zwei verschiedene unschädliche Substanzen, die eine ist eine Art von Nucleoproteid, die andere ist jodhaltiges Globulin, welches nicht mehr fest mit dem Jod verbunden ist.

5. Diese beiden unschädlichen Substanzen gehen in Lymph- und Blutgefäße über.

Literatur.

*d'Amore, C. Falcone, G. Giaffredi: Neue Beobachtungen über die Wirkungen der Thyreoidektomie beim Hunde. Riforma medica. 1894.

Albertoni e Tizzoni: Sugli effetti dell' estirpatione della tiroide. Arch. p. l. scienze mediche, vol. X. 1886.

*Blum: Die Jodsubstanz der Schilddrüse und ihre physiologische Bedeutung. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 26. Über die Jodzahl der Eiweißkörper. Bd. 28. Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. Dieses Arch. 1899. Über Nierenveränderungen bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit (Nephritis autointoxicatoria). Dieses Arch. Bd. 166.

Benjamins: Über die Glandulae parathyreoideae. Zieglers Beiträge zur path. Anat. Bd. XXXI.

*Biondi: Beitrag zu der Struktur und Funktion der Schilddrüse. Berl. klin. Wochenschr. 1888.

*Bultschenko und Drinkmann: Untersuchungen des Blutes nach Entfernung der Schilddrüse. Gesellsch. f. wissensch. Med. und Hyg. an der Univ. Charkow. 1896.

Bensen: Beitrag zur Kenntnis der Organveränderungen nach Schilddrüsenexstirpation bei Kaninchen. Dieses Arch. Bd. 170.

*Christiani et Ferrari: Compt. rend. de la Soc. de Biolog. Octobre 1897.

*Christiani H.: Sur les glandules thyréoidiennes chez le rat, Compt. rend. de la Soc. de Biol. Oct. 1892. Remarques sur l'anatomie et la physiologie des glandes thyréoidiennes chez le rat, Arch. de physiolog. norm. et pathol. 1893. Des glandules thyreoidiennes chez la souris et le campagnol, ibid.

v. Eiselsberg: Zur Lehre von der Schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des gleichnamigen Artikels von H. Munk. Dieses Arch. 1898. Schlußbemerkung zu H. Munks Aufsatz in diesem Archiv. Die Schilddrüse und Prof. Dr. Freih. v. Eiselsberg. Dieses Arch. 1898. Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie. 1901.

Ebner: Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 1899.

Enderlen: Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Mitteil. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1898.

*Edmunds Journal of Path. und Bacteriol. 1896. Journal of physiologie. 1895.

*Fuhr: Exstirpation der Schilddrüse. Archiv für exper. Pathol. und Pharmak. 1886.

*Formanek und Haskovec: Beitrag zur Lehre über die Funktion der Schilddrüse. Klin. Zeit- und Streitfragen. 1895.

*Gley: Archiv de physiol. norm. et pathol. 1892—1893. Compt. rend. de la Soc. de Biol. Dezember 1891, Juli 1892, Februar 1893, Juli 1893, Januar 1897.

*Horsley: The pathology of the Thyreoid gland. The Lancet. 1884.

Hofmeister: Zur Pathologie der Thyreoidea, Fortschritte der Medizin

1892. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beiträge zur klin. Chirurgie 1892. Zur Frage nach den Folgezuständen der Schilddrüsenexstirpation. Deutsche medic. Wochenschr. 1896.

Hürthle: Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Pflügers Arch. f. d. Ges. Physiol. Bd. 56.

Katzenstein: Über einige experimentelle Beobachtungen an der Schilddrüse. Deutsche med. Wochenschr. 1899.

Kashiwamura: Die Schilddrüse bei den Infektionskrankheiten. Dieses Arch. Bd. 166.

Kopp, Veränderungen im Nervensystem, besonders in den peripherischen Nerven des Hundes, nach Exstirpation der Schilddrüse. Dieses Archiv 1892.

Kocher: Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Archiv für klin. Chirurgie. 1883.

Langendorff: Beiträge znr Kenntnis der Schilddrüse. Arch. für Anat. und Physiol., physol. Abteil. 1889.

Lindemann: Über das Verhalten der Schilddrüse beim Ikterus. Dieses Arch. 1897.

Leonhardt M.: Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus. Dieses Archiv. 1897.

Langhans: Über Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Kachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie bei Cretinismus. Dieses Archiv. 1S92.

Lübcke: Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Dieses Archiv Bd. 167.

Munk H.: Zur Lehre von der Schilddrüse. Dieses Archiv. 1897. Die Schilddrüse und Prof. Dr. Freih. v. Eiselsberg. Dieses Archiv. 1898.

*Murray: Brit. med. Journ. 1893.

*Moussu: Compt. rend. de la Soc. de Biol. Dez. 1892, März 1893, April 1893, Januar 1897, Juli 1898, 1899. Effets de la thyreoidectomie, Mémoires de la Société de Biologie Tome IV. Recherches sur les functions thyreoidiennes et parathyreoidiennes. Paris 1898.

Notkin: Zur Schilddrüsen-Physiologie. Dies. Arch. Bd. 144. Supplement.

Oswald A.: Die Chemie und Physiologie des Kropfes. Dieses Archiv. Bd. 169.

Quervain De: Über die Veränderungen des Zentralnervensystems bei experimenteller Cachexia thyreopriva der Tiere. Dies. Arch. 1893.

*Rouxeau: Comt. rend. de la Soc. de Biol. 1895, 1896.

*Rogowitsch: Sur les effets de l'ablation du Corps thyroide chez les animaux. Arch. de Physiologie 1888. Zur Physiologie der Schilddrüse. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1886.

*Rosenblatt: Über die Ursache des Todes der Tiere nach Schilddrüsenentfernung. Arch. Biolog. 1897.

*Sandström: Om en ny Körtel hos menniskan och ats killiga dogg djur. Upsala, Läkare forennings Förhandlingar. 1880.

Schaper: Über den sog. Epithelkörper (Glandulae parathyreoideae) in der seitlichen Nachbarschaft der Schilddrüse und der Umgebung der Carotis der Säuger und des Menschen. Arch. f. mikroskopische Anat. 1895.

Schreiber: Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Glandulae parathyreoideae (Epithelkörperchen) des Menschen. Arch. f. mikrosk. Anat. 1898.

Schmidt B.: Über Zellknospen in den Arterien der Schilddrüse. Dieses Arch. 1895.

*Schwartz: Experimentelles zur Frage der Folgen der Schilddrüsen-Exstirpation beim Hund mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erregbarkeit des Nervensystems. Diss. Dorpat. 1888.

Schultze: Über circumscripte Bindegewebshyperplasien oder Bindegewebsspindeln (Nodules hyalins von Rénaut) in den peripherischen Nerven des Menschen. Dies. Arch. 1892:

Schönemann: Hypophysis und Thyreoidea. Dies. Arch. 1892.

Sultan C.: Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsenfunktion. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 63.

Steinlein: Über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 60.

Virchow: Zur Frage der Kropfkachexie. Dies. Arch. Bd. 144.

Wormser: Experimentelle Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 67.

Wöllfler: Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Arch. für klin. Chirurg. 1883.

Zesas: Über den physiologischen Zusammenhang zwischen Milz und Schilddrüse. Arch. f. klin. Chirurgie 1885.

Die mit einem * bezeichneten Arbeiten sind mir nur aus Referaten bekannt.

XII.

Amyloider Tumor der Retroperitonaealdrüsen.

(Aus der inneren Abteilung und dem Laboratorium des Krankenhauses der St. Eugenien-Gemeinschaft zu St. Petersburg.)

Von

Privatdocenten Th. J. Tschistowitsch und Dr. K. J. Akimow-Peretz.

Im Laufe des vorigen Winters hatte der eine von uns (K. J. Akimow-Peretz) Gelegenheit, einen Kranken mit einer

sowohl in klinischer, als auch besonders in pathologisch-anatomischer Hinsicht ganz außergewöhnlichen Erkrankung zu beobachten, welche sowohl für den praktischen Arzt, als auch für den Pathologen von Interesse ist.

Im Krankenhause der St. Eugenien-Gemeinschaft kam im März 1903 der 41 jährige Maschinist K. Sch. zur Aufnahme. Seine Krankheit datiert vom Oktober 1901; sie begann mit starken Nachtschweißen, welche etwa einen Monat fortdauerten, und Schmerzen in den Leisten; später verbreiteten sich die Schmerzen auf Ober- und Unterschenkel, Oberextremitäten, es kam Schwäche in Armen und Beinen hinzu. Im Januar 1902 bemerkte Pat. ganz zufällig selbst einen Bauchtumor, welcher dann zusehends an Dimension zunahm, ohne jedoch den Kranken irgendwie zu belästigen. Anamnestisch ließen sich Masern in früher Kindheit, schwerer Unterleibstyphus (?) im Jahre 1880 und etwa vor 10 Jahren ein schweres Brusttrauma, welches jedoch weiter keine ernstlichen Folgen nach sich zog, feststellen.

Bei der ersten Untersuchung des Kranken (12. März 1902) wurde folgender Tatbestand erhoben: Bei starkem Körperbau bedeutende Unterernährung und Anämie mittleren Grades; Erscheinungen von progressiver Polyneuritis (spontane Schmerzen in den Nervenstämmen und Druckempfindlichkeit bei Palpation derselben, ungleichmäßige Muskelatrophie). In den Brustorganen nichts Abnormes. Abdomen etwas vergrößert: im zentralen Teile desselben, unmittelbar unter der Bauchwand, ein höckeriger Tumor von knorpelharter Konsistenz; derselbe besitzt im allgemeinen ovale Form mit einem längeren horizontalen Durchmesser von 14 cm und einem kürzeren vertikalen Durchmesser von 11 cm; über dem Tumor vollständig gedämpfter Perkussionsschall; den Rand des Tumors umgibt ringförmig das Colon, welches beim Aufblasen vom Rectum aus einen Teil des Tumors bedeckt. Letzterer ist nicht druckempfindlich und fast ganz immobil. Ein Zusammenhang des Tumors mit Leber, Milz und Magen läßt sich nicht feststellen; diese Organe bieten überhaupt nichts Abnormes: das Nämliche gilt von den Urogenitalorganen. Temperatur normal.

Pat. verblieb einen Monat lang im Krankenhause. Im Laufe desselben nahmen unter Einwirkung von Bädern, Massage und galvanischem Strom die polyneuritischen Erscheinungen ein wenig ab, der Allgemeinzustand des Kranken aber veränderte sich trotz reichlicher Ernährung nicht zum besseren; die Geschwulst wucherte unaufhaltsam und nahm in diesem Zeitraume um 4 cm im vertikalen Durchmesser und um ebensoviel im horizontalen Durchmesser zu.

Ende April verließ Pat. das Krankenhaus, verbrachte den Sommer auf dem Lande, mußte aber im November wiederum das Krankenhaus aufsuchen. Im Lauf dieser 6 Monate hatte sich der Zustand des Kranken auffallend verschlechtert: es hatten sowohl die Erscheinungen der Polyneuritis sichtlich (bis zu ausgeprägter Atrophie der Muskeln des Schulter-

gürtels) zugenommen, als auch die Geschwulst sich vergrößert; letztere maß im vertikalen Durchmesser 25 cm und im horizontalen 30 cm, wobei ihre Beziehungen zu den Nachbarorganen und unter diesen auch zum Darme, die nämlichen geblieben waren.

Während dieses zweiten Krankenhausaufenthaltes nahm die Krankheit einen bedeutend rascheren Verlauf. Bei vollkommener Appetitlosigkeit nahm die Kachexie mit jedem Tage zu, es bildeten sich universelles Anasarka und Ascites, nach jeder Speiseaufnahme erfolgte Erbrechen, und am 18. Januar 1903 trat unter Erscheinungen vollkommenster Erschöpfung der Tod ein.

Die intravitale Diagnose lautete auf bösartige Neubildung des Omentums; die Eigenschaften des Tumors (seine Derbheit und höckerige Gestalt), sein unaufhaltsamer Wuchs, die Kachexie — all diese Erscheinungen berechtigten zu dieser Diagnose. Was die Polyneuritis anbetrifft, so war, da alle sonstigen ätiologischen Momente ausgeschlossen werden konnten, seine Ursache in dem nämlichen Neubildungsprozesse (toxische Polyneuritis) zu suchen.

Die Sektion (Th. J. Tschistowitsch) ergab folgendes:

Sehr abgemagerte Leiche von starkem Knochenbau; die im allgemeinen eingesunkene vordere Bauchwand in der Nabelgegend durch einen Tumor hervorgetrieben. In der Bauchhöhle eine spärliche Menge einer hellen, rotorange gefärbten Flüssigkeit. Die Leber durch den der Wirbelsäule anliegenden und mit ihr eng verbundenen, unterhalb des Duodenums befindlichen Tumor nach oben verschoben. Dieser Tumor, der fast mannskopfgroß ist, hat die Blätter des Mesenteriums auseinandergeschoben und nimmt den zentralen Teil der Bauchhöhle ein, wobei die Dünndarmschlingen sich an seiner ganzen Peripherie anheften und an einem verkürzten Mesenterium hängen. Der Dickdarm verläuft frei um den Tumor herum; Omentum atrophisch, ist jedoch nirgends mit dem Tumor verwachsen. Sowohl die vordere, als auch die der Wirbelsäule zugekehrte Oberfläche des Tumors ist grobhöckerig, jedoch im allgemeinen ganz glatt und glänzend. Auf dem Durchschnitt besteht die Geschwulst aus verschiedenen großen Herden, die an käsige Substanz erinnernde weiße, feste Massen darstellen, aus Bindegewebslagen von fibrösem Aussehen, aus Bezirken, welche gleichsam von Hämorrhagien eingenommen sind und stellenweise aus opakem, an Lymphe reichem, jedoch ebenfalls derbem Gewebe. Die Vena cava inferior und die Bauchaorta sind von der aus derbem Bindegewebe, welches an käsige Tuberkel erinnernde Knötchen enthält, bestehenden Tumorbasis eng umschlossen. Die im Mesenterium zu und von den Därmen verlaufenden Arterien und Venen sind stark verdickt und gewunden, sklerotisch. Dünndarmwandungen verdickt, ihre Serosa feinhöckerig, glänzend; Mucosa schiefergrau, saftig, hyperämisch, mit Schleim bedeckt. Die sklerotischen Mesenterialgefäße bilden an dem Mesenterium höckerige Vorsprünge. Auf der Dünndarmmucosa findet sich außerdem ein fast rundes Ulcus mit zerfallendem Grunde, unebenen Rändern von der Größe eines

halben Markstückes; in der Umgebung des Ulcus ist die Mucosa wallartig verdickt. Pankreas normal. Magenwände gleichfalls verdickt.

Leber (27, 16, 10, 6 cm) etwas kleiner als normal, glatt, ihr Gewebe dunkelbraun gefärbt, Leberzeichnung deutlich. In der erweiterten Gallenblase teerartige Galle. Jodreaktion im Lebergewebe negativ.

Milz (15, 7, 3) etwas vergrößert, ziemlich derb, ihre Trabekeln stark entwickelt. Amyloidreaktion negativ.

Nieren von mäßiger Größe, ihre Kapseln lassen sich leicht abziehen, Nierengewebe anämisch, zeigt keine Reaktion auf Amyloid. Nierenbecken und Harnblase normal.

Herz (9—9½ cm) kleiner, als normal, das im Epicard befindliche Fett atrophisch, Herzmuskel verdünnt, braungefärbt; Endocard und Klappen normal. Im Herzbeutel ziemlich viel seröse Flüssigkeit.

Lungen nicht verwachsen. Die Pleura des rechten Mittellappens mit dünner Fibrinschicht bedeckt, Lungengewebe hier induriert, auf dem Durchschnitt körnig, grau, luftleer. In den übrigen Lungenabschnitten ödematöses, jedoch lufthaltiges Gewebe; Lungenspitzen emphysematös.

Die übrigen Organe konnten nicht seziert werden.

Diagnose: Degeneratio amyloides (?) glandularum retroperitonaealium et mesenterii cum hypertrophia. Enteritis chronica. Pleuropneumonia fibrinosa lobi medii pulmonis dextri. Degeneratio fusca myocardii et hepatis. Hydropericardium. Ascites. Sclerosis vasorum mesenterii.

Der Tumor stellt eine in sagittaler Richtung etwas abgeplattete Kugel dar, fühlt sich fast holzhart an, ist von den Mesenterialblättern, zwischen denen er sich nach vorn durchzwängt, überzogen; die Dünndarmschlingen umgeben ihn wie ein Kranz von unten und den Seiten, das Colon transversum aber verläuft über ihm hinweg. Die Oberfläche des Tumors ist flachhöckrig. Hinten ist der Tumor durch knorpelhartes Bindegewebe mit der Wirbelsäule verlötet; dieses Bindegewebe bildet die breite Tumorbasis, welche die auf der Höhe des Mesenteriumrandes der Wirbelsäule anliegenden großen Gefäße eng umschließt. Die Dünndarmwandungen sind zwei- bis dreimal stärker, als normal, ihr Serosaüberzug ist mit einer Menge feiner, derber Höcker besät, weshalb er wie Chagrinleder aussieht. Das Dünndarmmesenterium ist bedeutend verkürzt, da ein Teil desselben den Tumor bedeckt.

Auf dem Durchschnitt ist am Tumor folgendes zu bemerken: er ist gleichsam in eine aus derbem, faserigem Gewebe, welches in das Innere der Geschwulst Fortsätze (Trabekel)

entsendet, bestehende Kapsel eingeschlossen. Die Trabekel begrenzen runde Gewebsbezirke, welche an Lymphdrüsen erinnern; mit anderen Worten stellt also die Geschwulst gleichsam ein Konglomerat vergrößerter und bedeutend veränderter Lymphdrüsen dar, welche durch derbes, fibröses Gewebe zusammengehalten werden. Die zwischen den Bindegewebstrabekeln liegenden Gewebsbezirke von weicherer Konsistenz bieten ein verschiedenartiges, buntes Aussehen. Stellenweise ist das Gewebe opak, es erinnert an ödematöses Bindegewebe mit eingesprengten weißlichen, derben, fettig glänzenden Herden, Punkten und Strängen, welche käsigen Tuberkeln ähnlich sehen; in anderen Bezirken ist das Gewebe rot, gleichsam von Blutergüssen durchsetzt und enthält ebenfalls weißliche Herde; schließlich findet man im Geschwulstgewebe echte dünnwandige Cysten, welche mit durchsichtiger seröser Flüssigkeit angefüllt sind. Stellenweise prävaliert die an käsige Massen erinnernde weißliche Substanz in so bedeutendem Grade, daß das Gewebe vollständig degeneriert, derb und leblos erscheint.

Die Dünndarmwand weist auf dem Durchschnitt eine bedeutende Verdickung der subserösen und der submucösen Schicht auf, sie ist aber sehr derb und unelastisch. Im Gebiete des oben erwähnten Ulcus ist sie noch mehr verdickt, hier ist die Mucosa in bedeutender Tiefe in eine körnige Masse umgewandelt.

Mikroskopische Untersuchung. Stückchen aus verschiedenen Bezirken der Geschwulst wurden mit Alkohol und Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet, dann die aus ihnen angefertigten Schnitte nach verschiedenen Methoden gefärbt.

Die Geschwulstkapsel (das die Geschwulst bedeckende Mesenterium) besteht aus sehr derbem, kernarmem Bindegewebe, welches stellenweise homogene, glänzende Bündel bildet. Die gesamte Geschwulstmasse aber besteht aus einem mehr oder weniger dichten Netz von Faserbalken. Stellenweise erinnern diese Balken vollkommen an das Reticulum des Adenoidgewebes, nur daß an den Knotenpunkten keine Kerne zu sehen sind. Zwischen den Balken, in den Netzmaschen, befinden sich hier und da noch runde Zellen mit runden, gut färbbaren Kernen und einem schmalen Saum von Zellsubstanz; es sind Lymphocyten, welche den Überrest des adenoiden Gewebes der Mes-

enterial- und Retroperitonaealdrüsen bilden. Solche wenig veränderte Bezirke sind jedoch selten; viel häufiger findet man solche, in denen die Zahl der Lymphocyten eine verminderte ist, die Balken aber bedeutend an Dicke zugenommen haben und leicht Eosinfärbung annehmen, wie das Reticulum von Milz und Lymphdrüsen bei deren chronischer Induration. Der Prozeß geht zuweilen so weit, daß man keine Kerne mehr ausfindig machen kann, daß hingegen das ganze Gesichtsfeld von einem dichten Netz strukturloser dicker Balken von ganz unregelmäßiger Form, welche kaum noch an das Reticulum einer Lymphdrüse denken lassen, eingenommen ist. Inmitten dieses Netzes sieht man hier und da obliterierte oder blutstrotzende Gefäße mit aufgelockerten, gleichsam mit Flüssigkeit durchtränkten Wandungen. Zuweilen sind letztere äußerst dünn, von außen schließt sich ihnen das oben beschriebene Reticulum an. An anderen Orten erscheint die Gefäßwand gleichsam wie zwei ineinander passende Röhren, von denen die innere sehr dünnwandig und von der dickeren und faserigen äußeren durch einen zirkulären Hohlraum, durch welchen dünne Bindegewebsfasern hinziehen, getrennt ist. In einigen dieser Gefäße ist das Blut geronnen, und durch Färbung nach Kockel kann in diesen Fällen ein dunkelblau, fast schwarz tingiertes Fibrinnetz sichtbar gemacht werden. Ebensolche Netze finden sich auch außerhalb der Gefäße in perivasculären Hohlräumen und in Reticulummaschen. Die Fibrinfasern sind stellenweise nicht glatt, sondern bestehen aus einer Reihe sehr feiner Kügelchen (Körner). Rote Blutkörperchen sieht man zuweilen im Haufen auch außerhalb der Gefäße, in den Reticulummaschen liegen, als ob hier in das Geschwulstgewebe sich Blut ergossen hätte. Außerdem finden sich hier und da auch echte cavernöse Gebilde, welche aus erweiterten, eng aneinanderliegenden blutstrotzenden Gefäßen bestehen; die dünnen Scheidewände zwischen diesen bestehen aus faserigem Gewebe mit langgezogenen Kernen. Zuweilen sind die cavernösen Gebilde nicht mit Blut, sondern mit seröser Flüssigkeit angefüllt, und in diesen Fällen sind die Scheidewände zwischen den einzelnen Gefäßen mit in die Länge gezogenen ovalen Endothelzellen, welche an einem Ende abgehoben sind und dachziegelförmig überein-

ander liegen, bedeckt; solche Bezirke sind jedoch nur sehr selten anzutreffen.

Stellenweise endlich besteht das Geschwulstgewebe aus breitmaschigem Bindegewebe, in dessen Maschen man die Überbleibsel von zwei bis drei in Gruppen daliegenden durchsichtigen, siegelringförmigen Zellen gewahrt.

In dem aus den oben beschriebenen Bindegewebsgebilden bestehenden Stroma sind in großer Anzahl Herde von sehr verschiedener Größe und Form verstreut, welche aus homogener, glänzender Substanz, die die Amyloidreaktion, wenn auch nicht sehr scharf, so doch immer deutlich zeigt, bestehen. Im allgemeinen besitzen diese Herde meist mehr oder weniger runde Form, seltener sind sie in die Länge gezogen oder unregelmäßig geformt. So lange die Herde noch klein sind, kann man konstatieren, daß sie aus verdickten Reticulumbalken, welche durch Verschmelzung homogene, massive Anhäufungen gebildet haben, entstanden sind, zum Teil sind sie außerdem durch dieselbe Amyloidsubstanz, welche sich in den Netzmaschen abgelagert hat, miteinander verlötet. Auf diese Weise bildet sich ein Zentrum, von dem aus die Amyloidentartung immer weitere und weitere Bindegewebsbalken betrifft, bis sie endlich einen bedeutenden Bezirk einnimmt. Zuweilen kann man im Zentrum eines solchen Amyloidherdes gleichsam ein Gefäßlumen, in dem sich auch Amyloidbalken und -ballen gebildet haben, unterscheiden. Mit Lugol-Lösung behandelt, nehmen sie die Farbe von verdünntem Portwein an; intensiver wird die Färbung nach Behandlung mit Schwefelsäure. Methyl- und Gentianaviolett färben die Herde mit deutlich roter Nüance, Bei Behandlung nach van Gieson färbt sich diese Substanz in zweierlei Art: die älteren Bezirke nehmen eine gelbe, die jüngeren, peripherischen aber eine braunrote Färbung an. Die Jodfärbung blaßt bald ab. Bei Kockelscher Fibrinfärbung gewahrt man im Zentrum einiger dieser Herde und im Achsenteile der Bindegewebsbalken auch noch dunkelgefärbte Bezirke. All diese Reaktionen beweisen, daß wir es hier mit einer Substanz, welche zur Gruppe des Amyloids gehört oder ihr sehr nahe steht, zu tun haben.

Vorhandensein von Amyloid ist jedoch auch noch außer-

halb der beschriebenen degenerierten und verdickten Reticulumbalken zu konstatieren. Vielleicht noch häufiger findet sich eine andere Art von Amyloidansammlung, nämlich Ablagerungen desselben in den Maschen zwischen den Reticulumbalken, in den Blutgefäßen und den mit seröser Flüssigkeit angefüllten Höhlen. Hierbei kann man deutlich wahrnehmen, daß an der Peripherie der Balken fast vertical zu deren Achse sich eng aneinander liegende Nadeln ablagern, so daß die Balken schließlich, wie mit Tannennadeln, mit Amyloidkristallen besetzt aussieht. Auf Querschnitten erscheint ein solches Gebilde als eine radial gestrichelte und igelförmig mit Nadeln bedeckte runde Figur. Zwischen den Balken und in den Gefäßen finden sich auch echte geschichtete und radial gestrichelte Amyloidkörper. Ihre Centra unterscheiden sich von der radial gestrichelten peripherischen Schicht durch ihre homogene Struktur und durch ihr Verhalten gegenüber Farbstoffen: Pikrofuchsin färbt die Centra gelb, die peripherischen Abschnitte aber braunrot, wie auch die Balken.

Gruppen solcher Gebilde von mannigfacher Form, welche an die Bergkettenzeichnung geographischer Karten erinnern, bilden phantastisch geformte Herde inmitten des zellen- und kernlosen Balkennetzes des Geschwulststromas. Des weiteren konfluieren diese Amyloidgebilde zu homogenen, glänzenden, derben Körnern, welche im Stroma verstreut sind und makroskopisch als Knötchen von caseöser Beschaffenheit erscheinen.

Außer dieser amyloiden Imbibition des Geschwulststromas finden sich auch noch Amyloidniederschläge im Lumen von Lymph- und vielleicht auch von Blutgefäßen; hier sieht man echte Amyloidkonkremente, sowie Amyloidablagerungen an den Fibrinfaserchen und allem Anscheine nach auch an den in ihren Maschen steckenden Blutkörperchen. Die Gefäßintima grenzt derartige Thromben von dem umgebenden lockeren Bindegewebe scharf ab; weiter nach außen liegt zuweilen noch ein Ring aus degeneriertem Adventitia- (oder Media-) gewebe; derartige Befunde können stellenweise im Geschwulstgewebe auch mit bloßem Auge erhoben werden.

Vorwiegend ist jedoch immerhin die Amyloiddegeneration der Stromabalken und die Ablagerung von kristallinischen Nadeln an denselben; dank diesem Umstande erscheinen die meisten

degenerierten Bezirke als runde Körner und nicht als Röhren oder Cylinder, was bei Degeneration der Blutgefäßwandungen der Fall sein müßte.

Schließlich muß noch die hyaline Entartung, welche an dem fibrösen Gewebe der den ganzen Tumor und seine einzelnen Abschnitte begrenzenden Balken und Kapseln zu konstatieren ist, erwähnt werden; zwischen den hyalinen Bündeln hat sich ebenfalls stellenweise Amyloidsubstanz abgelagert oder ist vielleicht das Hyalin in letztere übergegangen.

Die Untersuchung der Darmwand im Gebiete des im Sektionsprotokoll beschriebenen Ulcus und in deren Umgebung ergab, daß ihre subseröse und submucöse Schicht infolge von Bindegewebswucherung bedeutend verdickt ist. Dies tritt besonders in der subserösen Schicht hervor, wo eine ganze Lage hyalin entarteten Bindegewebes, welches auf dem Durchschnitt ein gewelltes Band dicht unter der Serosa bildet und augenscheinlich das chagrinlederartige Aussehen der Darmoberfläche hier bedingt, zu sehen ist. Die Gefäßwandungen sind bedeutend verdickt und hyalin entartet. Zwischen den Bindegewebsbündeln der submucösen und subserösen Schicht befindet sich Zellsaft, welcher spärliche zellige Elemente enthält: unter diesen gewahrt man, namentlich in der Nachbarschaft von Blutgefäßen im Bereiche des Ulcus, große Zellen mit mehreren Kernen. Die im Bereiche des Ulcus verlaufenden Gefäße sind alle mit fibrinösen Thromben ausgefüllt, die Zellkerne aber haben ihre Tinktionsfähigkeit eingebüßt; die Drüsenzellen sind in Coagulationsnekrose begriffen, der oberflächliche Teil der Schleimhaut aber stellt eine leblose, körnige, käsige Masse dar. Die Wandungen der Mesenterialgefäße sind gleichfalls sehr stark verdickt und erscheinen infolge hyaliner Entartung homogen.

Es bietet große Schwierigkeiten, den Charakter der Neubildung nach den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung, welche ich eben auseinandergesetzt habe, zu bestimmen. Wie wir gesehen haben, besteht der Tumor ausschließlich aus Mesenchymelementen, und es ist nicht zu bezweifeln, daß an seiner Entwicklung die retroperitonaealen Lymphdrüsen den Hauptanteil genommen haben; hierauf deutet sowohl die Lage des Tumors an der Basis des Mesenteriums und zwischen seinen aus-

einandergeschobenen Blättern hin, als auch das Aussehen seiner Durchschnittsfläche, welche aus runden, von fibrösen Kapseln begrenzten Bezirken besteht; auch der Umstand, daß im Tumor verdickte Balken (Reticulum) von adenoidem Charakter, zwischen denen stellenweise sogar noch die zelligen Elemente (Lymphocyten) sich erhalten haben, spricht für die Teilnahme von Lymphdrüsen an der Bildung des Tumors. Im Moment der Untersuchung war der Bau des Tumors natürlich bei weitem nicht mit dem des typischen Lymphgewebes identisch: die zelligen Elemente sind fast verschwunden, die Reticulumbalken aufs Äußerste verdickt und haben ihre Kerne eingebüßt, viele Gefäße sind obliteriert oder mit Amyloidsubstanz ausgefüllt; immerhin aber kann dieses Bild nur degeneriertem Gewebe entsprechen.

Außer diesen adenoiden Gebilden fanden wir jedoch auch noch mit seröser Flüssigkeit angefüllte Räume (Cysten), sowie Blut (nach Art der Angiome) und Lymphe enthaltende cavernöse Gebilde. Auf den ersten Blick könnte man annehmen, daß diese Gebilde an dem Aufbau des Tumors den Hauptanteil nehmen. Sie kommen jedoch selten vor; die Wandungen der Lymphräume erinnern nicht an diejenigen von Blutgefäßen, sie bestehen nicht aus einer mit Endothel ausgekleideten Bindegewebsmembran, sondern stellen ausschließlich durch seröse Flüssigkeit erweiterte Spalträume im faserigen Gewebe, welche infolge von Behinderung des Flüssigkeitsabflusses bedeutende Dimensionen angenommen haben, dar. Was die angiomartigen Bezirke anbetrifft, so werden sie in der Tat durch cavernöses Gewebe oder durch kapillare Ektasien im lockeren Lymphdrüsengewebe gebildet. Aber sowohl Lymphräume als auch cavernöse Gebilde sind nicht wesentliche, sondern nur zufällige Bestandteile der Neubildung, welche in dem großen Tumor in spärlicher Menge hier und da verstreut sind.

Es ist bereits erwähnt worden, daß in der Geschwulst bedeutende Entwicklung von fibrösen Balken, welche stellenweise hyaline Beschaffenheit angenommen haben, zu gewahren ist, andererseits hat sich auch das Reticulum in ein Netz dicker, grober, brüchiger Balken verwandelt; diese Befunde beweisen uns, daß wir es hier mit einer Induration zu tun

haben, welche derjenigen in Milz und Lymphdrüsen bei chronischer Entzündung derselben, bei chronischer Blut- und Lymphstockung gleichkommt. Es muß angenommen werden, daß es sich auch hier um einen analogen Vorgang im Lymphsystem des Mesenteriums, unter welchem ich sowohl Lymphgefäße und Lymphspalten, als auch Lymphdrüsen verstehe, handelt. Daß wir es hier mit Lymphstockung zu tun haben, darauf deutet auch die Affektion der Dünndarmwandungen, welche infolge von Bindegewebswucherung nebst hyaliner Entartung von Bindegewebe und Blutgefäßen bedeutend verdickt sind; es fragt sich nur, welcher Prozeß zeitlich voranging: ob zuerst der Darm affiziert wurde und sich von hieraus der Krankheitsprozeß längs dem Lymphstrom auf Lymphgefäße und -Drüsen des Mesenteriums fortsetzte, oder ob die Krankheit mit Vergrößerung und Degeneration der Drüsen begann, wodurch dann der Lymphstrom in so bedeutendem Maße behindert wurde, daß im Wurzelgebiet des Lymphsystems sich ein an Elephanthiasis der Extremitäten erinnernder Vorgang abspielte. Zu Gunsten der letzteren Annahme spricht der Umstand; daß die Basis des Mesenteriums, d. h. die Insertion der Geschwulst an der Wirbelsäule aus fibrösem Gewebe von knorpeliger Konsistenz, welches die großen Gefäße und unter ihnen auch die längs der Wirbelsäule verlaufenden Lymphgefäße eng umschließt, besteht. Die Entwicklung von Narbengewebe in der Umgebung der Retroperitonaealdrüsen konnte den ersten Anstoß zu den weiteren Veränderungen im Mesenterium und der Darmwand geben.

Daß der Lymphstrom in der Tat behindert war, das beweisen unter anderem die ausgiebigen Fibrinnetze in den Maschen des Geschwulststromas und in den Blutgefäßen; diese Fibrinfäden bilden stellenweise den Grundstock zu Ablagerungen von Amyloidkristallen.

Über die Ursache der Wucherung der Retroperitonaeallymphdrüsen, welche wahrscheinlich ihrer Entartung voranging, sind wir ganz im Unklaren: die Anamnese bietet gar keine Anhaltspunkte; Syphilis ist beim Patienten augenscheinlich auszuschließen; der vor 20 Jahren überstandene Unterleibstyphus, sowie das vor 10 Jahren erlittene Brusttrauma

können wohl kaum mit der Entwicklung des Tumors in Zusammenhang gebracht werden.

Noch schwieriger läßt sich die Quelle der so reichlichen Amyloidablagerung ermitteln. Eine Intoxikation mit irgendwelchen Bakterientoxinen kann die Entwicklung von Amyloid nicht bedingt haben; letztere hängt eher von irgend einer Störung der Darmfunktion ab: dieses beweist die lokale Entwicklung von Amyloid im System des Mesenteriums, während es sonst nirgendwo im Körper ausfindig zu machen ist. Der verlangsamte Stoffumsatz im Tumor und der Darmwand diente seinerseits als prädisponierendes Moment für die Imbibition des ganzen Gebietes der Lymphstockung mit Amyloid; letzteres wurde in die Mesenterial- und Retroperitonaealdrüsen mit dem aus dem Darm kommenden Lymphstrom übertragen und lagerte sich auf den ihm den Weg verlegenden Gewebsbalken, zwischen denen der Lymphstrom noch weitere Verlangsamung erfuhr, ab. Auf diese Weise lassen sich wahrscheinlich die prachtvollen Bilder der Amyloidkristallisation erklären.

Eine so eigenartige Neubildung, welche sich auf der von den im Darmkanal resorbierten Substanzen zu passierenden Bahn entwickelt hatte, bildete natürlich ein bedeutendes Hindernis für die Assimilation der Nahrungsstoffe; letztere war noch mehr durch die Affektion der Dünndarmwandung, welche sich in chronischem Katarrh mit atrophischen Veränderungen in der Schleimhaut, stellenweise sogar mit kompleter Nekrose derselben (im Gebiete des Ulcus) äußerte, behindert. Es ist jedoch kaum anzunehmen, daß diese Veränderungen die einzige Ursache des schweren Allgemeinzustandes, der Anämie und Kachexie, welche in etwas mehr als einem Jahre den Tod des Patienten herbeiführten, abgaben. Gegen diese Annahme spricht der rasche Verlauf der Krankheit und ihr klinisches Bild. Erstens fehlten die gewöhnlichen Symptome der Atrophie der Darmschleimhaut, die Diarrhöen, welche gewöhnlich das Bild der chronischen Darmkatarrhe abschließen. Zweitens muß in Betracht gezogen werden, daß, obzwar auf der Bahn. welche die aus dem Darmkanal resorbierten Säfte zu passieren haben, sich ein bedeutendes Hindernis gebildet hatte. dieses jedoch nur für die Lymphe, d. h. hauptsächlich für die

Resorption von Fett in Betracht kam; die Assimilation von Eiweißstoffen und Kohlehydraten dagegen konnte nur unwesentlich gestört sein, da das Pfortadersystem nur in unbedeutendem Maße und jedenfalls erst kurz vor dem Tode des Patienten, bei dem erst 1½ bis 2 Monate vor diesem Symptome von Ascites zu konstatieren waren, gelitten hatte; es lösen aber selbst ernsthafte Veränderungen im Pfortadersystem nicht das Bild der Kachexie aus.

Es scheint uns also eher berechtigt, daß wir die Ursache der Anämie und Kachexie nicht in der gestörten Assimilation von Nährstoffen (welche übrigens auch eine nicht zu unterschätzende Rolle spielte), sondern in einer chronischen Intoxikation, ganz ähnlich, wie wir sie bei bösartigen Neubildungen und bei chronischen Infektionen beobachten, suchen. An eine chronische Infektion müssen wir auch in unserem Falle denken, wo die Krankheit mit Erscheinungen einer akuten Infektion begann (obgleich die Temperatur zu Beginn der Krankheit nicht gemessen wurde; auf Temperaturerhöhung deuten jedoch die nächtlichen Schweiße hin, umsomehr, als während des ersten Krankenhausaufenthaltes oft Temperaturerhöhungen bis zu 37,4° C. zu beobachten waren); diese Infektion äußerte sich nach einem Monate in Symptomen einer Polyneuritis, welche in den Inguinalgegenden, d. h. im Gebiete der Verzweigung des N. lumbo-inguinalis begann, sich dann auf Extremitäten und Körper fortsetzte und mit temporären Remissionen bis zum Tode des Patienten andauerte. Im Laufe der ersten, bei weitem längeren Krankheitsperiode spielte der Tumor im Krankheitsbilde eine untergeordnete Rolle; er verursachte keine subjektiven Beschwerden und beeinflußte die Funktion der Bauchorgane nicht. Was die Frage anbetrifft, wann die Entwicklung des Tumors begann, so muß angenommen werden, daß dieses mit dem Beginn der Krankheit zusammenfiel, obgleich Patient selbst den Tumor erst im dritten Krankheitsmonat bemerkte. Stellt man jedoch die Lage der Neubildung unmittelbar am Lendenteil der Wirbelsäule und das Gebiet der ersten polyneuritischen Erscheinungen, welches dem Verzweigungsgebiet der Lumboinguinalnerven entsprach, zusammen, so kann man sich des Gedankens nicht erwehren, ob nicht für beide

Prozesse eine gemeinsame Ursache in einer Erkrankung des retroperitonaealen Bindegewebes oder der entsprechenden Lymphdrüsen zu suchen ist. Möglicherweise hatte sich hier irgend eine Infektion abgespielt, welche einerseits die Entwicklung einer chronischen entzündlichen Hypertrophie der Lymphdrüsen (was aus dem mikroskopischen Bilde des Tumors erhellt), bedingte, andererseits aber den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Polyneuritis bildete, umsomehr als eine sonstige Ursache derselben (chronische Intoxikation mit Alkohol oder Mineralgiften) in unserem Falle nicht ausfindig zu machen war. Von diesem Standpunkte aus können sowohl die Kachexie des Kranken, als auch die Amyloidablagerung in dem Tumor erklärt werden; auf diese Weise können wir also die Pathogenese der drei Krankheitsprozesse, Amyloidablagerung, Polyneuritis und Kachexie, welche den von mir beschriebenen Fall zu einem höchst seltenen machen, vereinheitlichen.

In der mir zugänglichen Literatur über Amyloidentartung habe ich keinen einzigen Fall gefunden, der mit dem unserigen auch nur entfernte Ähnlichkeit böte. Es sind bis heute nicht wenige Fälle von lokaler Amyloidablagerung (oder -Degeneration) beschrieben worden (siehe die treffliche Literaturübersicht in der Veröffentlichung von Wichmann, Zieglers Beiträge, Bd. 13, 1893, sowie Lubarsch, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, 1897, pag. 449); es handelt sich jedoch in den meisten von ihnen um den Konjunktivalsack; von Zeit zu Zeit werden immer wieder neue Fälle von Augenlidamyloid beschrieben. Weiter ist von Virchow, Kyber und Hennigs amyloide Entartung des fibrösen Narbengewebes bei Syphilitischen und des Stromas verschiedener Neubildungen (Hildebrand,[1]) Zahn,[2]) Manasse[3]) u. a.) beschrieben worden. Viel mehr kommen für uns die Fälle in Betracht, wo Amyloidablagerung in gewöhnlich nicht degenerierenden Organen beobachtet wurde. Solche Fälle sind sehr selten. Kraus[4])

[1]) Dieses Arch. Bd. 140.

[2]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 22, 1885.

[3]) Dieses Arch. Bd. 159.

[4]) Zeitschr. f. Heilk. Bd. 6 und 7.

und Ziegler[1]) haben je einen Fall von Amyloidablagerung in hypertrophischem Bindegewebe der Zunge und der Atmungsorgane beschrieben. Wild[2]) hat einen höchst interessanten Fall veröffentlicht; hier war das Bindegewebe, welches sich in Herzfleisch und Perikard, Zunge, Submucosa des Darmes, dessen Wand bedeutend verdickt war, Blutgefäßen, Mesenteriallymphdrüsen, Lunge und Harnblase entwickelt hatte, amyloid degeneriert. Es verdient erwähnt zu werden, daß die Amyloidentartung Organe, in welchen bereits fibröse Wucherung (Induration) stattgefunden hatte, betraf und daß weiter keine Ursache für die Entwicklung der Degeneration zu ermitteln war und der gewöhnliche Entwicklungsort der Amyloiddegeneration, die parenchymatösen Bauchorgane, gar nicht betroffen waren. Amyloid hatte sich im gegebenen Falle neben Hyalin, welches augenscheinlich das Vorstadium desselben bildete, entwickelt.

Einen ganz analogen Fall finden wir bei F. Steinhaus[3]) beschrieben: es handelte sich hier um amyloide Infiltration längs den Blutgefäßen und im intermusculären Bindegewebe von Herz, Magen und Darm bei einem Kranken, der unter Erscheinungen von Herzinsufficienz und Darmblutungen zugrunde gegangen war, wobei durchaus kein ätiologisches Moment ausfindig zu machen war. Auch hier hatte, ganz wie im vorhergehenden Falle, stellenweise Ablagerung von Hyalin und nicht von Amyloid stattgefunden, als wenn diese Substanzen ihrer chemischen Natur und dem Mechanismus ihrer Entwicklung nach nahe verwandt wären.

Die letzten beiden Fälle bieten im Vergleich zu dem unserigen ganz besonderes Interesse, da es in ihnen auch nicht möglich war, die für Amyloiddegeneration gewöhnlichen ätiologischen Momente ausfindig zu machen; die Lokalisation des Amyloids war gleichfalls eine außergewöhnliche, es war der Darmtractus afficiert, während Leber, Milz und Nieren unversehrt geblieben waren; endlich ging der Amyloidablagerung Wucherung von Bindegewebe im Stroma der Organe und bedeutende Vergrößerung derselben voran. Welche Ursache diesen

[1]) Dieses Arch. Bd. 65, citiert nach Wichmann.
[2]) Zieglers Beiträge Bd. 1.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45, S. 375, 1902.

primären Prozeß von chronischer Entzündung des Bindegewebes ausgelöst hatte, blieb in allen drei Fällen unaufgeklärt, ebenso wie die rätselhafte Wucherung und Degeneration eines Paketes von Retroperitonaeal- und Mesenterialdrüsen, welche in unserem Falle ihrer amyloiden Imbibition augenscheinlich voranging. nicht erklärt werden konnte.

Zum Schluß noch einige Worte über die Amyloidreaktionen. Es ist bereits erwähnt worden, daß in unserem Falle nicht alle Reaktionen für gewöhnliches Amyloid charakteristisch ausfielen: die Jodreaktion fiel schwach aus und verschwand bald, während die Anilinreaktion sehr schöne Bilder ergab; nach der Methode von van Gieson färbten sich nicht alle amyloiddegenerierten Bezirke in gleicher Weise. Dieser Umstand braucht uns über den wahren amyloiden Charakter der homogenen und kristallinischen Massen nicht in Zweifel zu setzen: es ist schon zu wiederholten Malen von verschiedenen Forschern nachgewiesen worden, daß das Amyloid sich nicht in allen Fällen Farbstoffen gegenüber gleich verhält, da es wahrscheinlich eine ganze Reihe von Amyloidstoffen gibt, von denen sich die einen dem Hyalin, die anderen dem klassischen Amyloid parenchymatöser Organe nähern.

XIII.

Zur Anatomie und Pathogenese der Vorderwand-Divertikel des Oesophagus.

Von

Dr. Anton Brosch,

Regimentsarzt und Prosektor am Militär-Leichenhof in Wien.

(Hierzu Taf. VII, VIII, IX und 2 Figuren im Text.)

Die Ätiologie der tiefsitzenden Oesophagusdivertikel ist nur in allgemeinen Umrissen klargestellt. Hinsichtlich der Details herrschen aber ziemlich große Meinungsverschiedenheiten. Starck[1]) sagt darüber: „Außer dieser Form, welche wir als Zenkersche Pulsionsdivertikel (pharyngo-oesophageale Pulsions-

[1]) Archiv für Verdauungskrankheiten, 7. Bd.

divertikel) bezeichnet haben, hat man in letzter Zeit noch eine andere Art von Pulsionsdivertikel kennen gelernt, welche in jeder Höhe des Oesophagus, aber niemals an der hinteren Wand derselben vorkommen. Ihre Ätiologie ist noch nicht ganz aufgeklärt, es scheint aber, daß die meisten von ihnen als Komplikationen oder Sekundärerscheinungen von Traktionsdivertikeln aufzufassen sind. Man hat neuerdings den Versuch gemacht, ihre Entstehung auf ähnliche Weise zu erklären, wie diejenige der Zenkerschen Pulsionsdivertikel, nämlich auf eine rein mechanisch-traumatische, und nahm zu diesem Zweck eine Prädisposition in dem Vorhandensein von physiologischen Engen an (3 nach Monton-Brosch, 13 nach Mehnert). Diese Ansicht ist auf reiner Theorie aufgebaut."

Während es schien, als ob von den tiefsitzenden Divertikeln nur mehr die Pulsionsdivertikel einer genaueren Erforschung bedürftig wären, tauchte plötzlich auch bezüglich der Traktionsdivertikel von hervorragender Seite eine neue Lehre auf. Nach derselben (Ribbert) sollten die Traktionsdivertikel teils angeborene präexistente Gebilde sein, teils sollte zum mindesten ihre Anlage auf kongenitalen Anomalien und abnormen Bildungsvorgängen beruhen. Diese Lehre ist, wenn sie sich bestätigt, geeignet, eine Umwälzung in unseren Anschauungen über die Genese der Traktionsdivertikel herbeizuführen.

Somit ist die anscheinend abgeschlossene Lehre von der Genese der tiefsitzenden Oesophagusdivertikel ohne Unterschied der Formen (Traktions- und Pulsionsdivertikel) auf einmal ins Wanken geraten.

Von den späteren Autoren hat sich Riebold auf Grund von 35 an Serienschnitten untersuchten Oesophagusdivertikeln gegen die Ribbertsche Lehre gewendet. Nach ihm bestehen wirkliche Zweifel nur bezüglich der Genese der oesophagealen Pulsionsdivertikel. Er empfiehlt, in Zukunft darauf zu achten, ob die Vorderwand der Speiseröhre nicht bisweilen muskelschwache Stellen aufweise.

Die Frage nach der Entstehung der Oesophagusdivertikel ist nach Riebold nunmehr eine brennende geworden. Sie hat zweifellos eine gewisse Aktualität gewonnen, weil man sich

gegen erworbene Krankheiten bis zu einem gewissen Grade schützen kann, gegen angeborene aber nicht.

In dieser Absicht habe ich es vorzüglich auf Grund eigener Untersuchungen unternommen, die Genese der tiefsitzenden Oesophagusdivertikel ohne Unterschied der Form klarzustellen. Ich hoffe, daß mir dies nach Möglichkeit gelungen ist, weil ich es vermied, Hypothesen und Theorien zu verwenden und mich nur auf Tatsachen stützte, welche allgemein anerkannt sind oder deren Richtigkeit ich durch meine eigenen Beobachtungen erweisen konnte.

Zu diesem Zweck habe ich eine Reihe von Speiseröhren untersucht, die äußerlich keine Besonderheiten darboten, und zwar in der Höhe der Bifurkation, an einer Stelle des oberen und einer des unteren Drittels. Eine muskelkräftige Speiseröhre habe ich in 27 je 1 cm hohe Stücke zerlegt und von jedem dieser Stücke eine Schnittserie angefertigt, um einen möglichst gleichmäßigen Überblick über alle Regionen des Speiserohres zu gewinnen. Endlich wurden noch 23 Vorderwanddivertikel in Serienschnitte zerlegt und über die Befunde ausführliche Protokolle verfaßt. Aus diesen ist jedoch der erwünschten Kürze halber nur das unbedingt Wissenswerte und zwar nur dort angeführt, wo es als Grundlage einer Behauptung erforderlich erschien.

Die vorliegenden Untersuchungen umfassen 1. die Schilderungen der selbst beobachteten Divertikel, 2. die Pathogenese und 3. die Systematik der Vorderwanddivertikel.

Ein Teil des untersuchten Materials stammt aus dem pathologisch-anatomischen Universitätsinstitut des Herrn Hofrat Weichselbaum, welchem ich für die gütige Überlassung desselben meinen wärmsten Dank sage.

I. Divertikel eigener Beobachtung.

Div. 1. Speiseröhre eines 65jährigen, an Influenza-Pneumonie verstorbenen Mannes mit chronischer Tuberkulose beider Lungenspitzen.

In der Höhe der Bifurkation befindet sich an der vorderen Wand der Speiseröhre eine trichterförmige Ausstülpung. Die Spitze des Trichters ist zwischen beiden Stammbronchien an

einem schwärzlich verfärbten, außerordentlich harten, narbig geschrumpften Drüsenrest fixiert. Die Tiefe des Trichters beträgt 1½ cm, der Durchmesser an der Mündung 2 cm (Fig. 1, Taf. VII). Die Spitze des Divertikels wurde abgetragen und mit der Trachea zur mikroskopischen Untersuchung verwendet.

Mikroskopischer Befund: Das Divertikel besteht bis nahe zur Spitze aus allen Wandschichten der Speiseröhre. Es ist überall von Schleimhaut ausgekleidet. Das Ende des Divertikels bildet nach dem Lumen der Speiseröhre zu eine abgerundete, hohle Kuppe, welche von der reich gefalteten und mit ziemlich dickem Epithel versehenen Schleimhaut ausgekleidet wird. An einem mittleren Vertikalschnitt sieht man in der oberen Wand die Ring- und Längsfaserschicht gegen die Kuppe zu von immer dichter werdendem Bindegewebe durchsetzt und mit stets spärlicher werdenden Muskelbündeln sich in einem breiten, gegen die Trachea gerichteten, pyramidenförmigen Strang von derbem, narbigem Bindegewebe verlieren. Derselbe setzt sich gegen die Luftröhre fort und geht in eine in der Trachealwand dicht am unteren und hinteren Rande des letzten Trachealknorpels gelegene strahlige Narbe über. Diese geht nach vorne, sich wiederum allmählich verbreiternd, unmittelbar in das Perichondrium des letzten Trachealknorpels über, so daß durch die Vermittlung dieser Narbe das Bindegewebe der Speiseröhre mit dem Perichondrium des letzten Trachealringes äußerst fest und unnachgiebig verbunden ist.

Die strahlige Narbe enthält sowohl in ihrem Mittelpunkt als auch in dem gegen den Trachealring ziehenden Teil, sowie in dem gegen das Speiseröhrendivertikel ziehenden, pyramidenförmigen Strang zahlreiche kleinere und größere Haufen von anthrakotischem Pigment, welche stets eine in der Richtung der Bindegewebsfasern gestreckte Anordnung zeigen. Auf ihrer fächerförmigen Ausbreitung nach abwärts umfassen die Bindegewebszüge der Narbe nicht weniger als vier durch reichliche Anhäufung von anthrakotischem Pigment und Reste von lymphoidem Gewebe gekennzeichnete Drüsenspuren. Etwa 5 mm nach abwärts von diesen gehen die Bindegewebszüge in die Kapseln zweier reiskorngroßer anthrakotischer Lymphdrüsen über.

Auch alle übrigen Teile der Narbe enthalten überall, wo man nur hinsieht, größere und kleinere Häufchen von anthrakotischem Pigment, und zwar oft unmittelbar in die dichtesten Bindegewebszüge eingelagert.

Die seitlichen Wände des Divertikels zeigen ähnliche Verhältnisse.

Div. 2. Speiseröhre einer älteren, an Pneumonie verstorbenen Frau. An der Bifurkation mehrere haselnußgroße, anthrakotische Drüsen und ein kleines Traktionsdivertikel. Auf einem medianen Schnitt erscheint die obere Wand horizontal,

die untere schräg nach aufwärts gezogen. Die Tiefe beträgt 3 mm (Fig. 2, Taf. VII).

Mikroskopischer Befund: Die Schleimhaut ist in allen Teilen des Divertikels erhalten. In der oberen Wand endet die Ringmuskelschicht in der Weise, daß das zwischen den Muskelbündeln befindliche Bindegewebsnetz immer dichter, die Balken derselben immer stärker werden und die von den Muskelbündeln ausgefüllten Maschen des Bindegewebes nach außen und aufwärts in die Länge gezogen erscheinen. Die Längsfasern finden sich in allen Schnitten, nur in den in der Nähe der Divertikelspitze gelegenen fehlen sie. Ihre Enden sind schräg getroffen. Sie ziehen demnach um die Divertikelspitze herum. Das bindegewebige Stützgerüst der Längsmuskelhaut ist im Bereich des Divertikels um so dichter, je näher es der Spitze gelegen ist. Die Maschen des Gerüstes sind nach vorne in die Länge gezogen.

Die Divertikelspitze endet, auf einem Medianschnitt betrachtet, in einem dreieckigen Bindegewebsfeld, von welchem reichliche, derbe Bindegewebszüge nach vorne und aufwärts den ersten linken Bronchialknorpel erreichen und mit dem Perichondrium verschmelzen. Unter dem linken Hauptbronchus gehen sie in die verdickte Kapsel einer Lymphdrüse über.

Diese Verbindung ist jedoch nicht so kurz und straff wie bei dem Divertikel 1.

In der linken Divertikelhälfte nahe der Spitze findet man eine kleine Perforationsöffnung, welche in eine erweichte Drüse führt. Die letztere zeigt einfache Nekrose, ohne Merkmale von Tuberkulose.

In der unteren Wand des Divertikels, die beträchtliche Spannungserscheinungen aufweist, fehlt in den Schnitten an einer Stelle die Ringmuskelhaut und ist durch lockeres Bindegewebe ersetzt. Es ist offenbar durch die starke Spannung eine Diastase der Ringmuskelhaut entstanden. Gestützt wird diese Deutung durch das Verhalten des Bindegewebsgerüstes der Ringmuskelhaut, indem das obere Ende stark (von unten nach oben) in die Länge gezogene Bindegewebsmaschen aufweist, während jene des unteren Ringmuskelhautstumpfes rundlich geformt sind.

Verfolgt man die Schnittserie noch weiter nach links, so tritt an die Stelle der Perforationsöffnung ein 2½ mm breiter, derber Bindegewebsstreifen, der von der Speiseröhrenwand direkt zum Perichondrium des ersten linken Bronchialknorpels zieht.

Divertikel 3. Ein ungefähr ½ cm tiefes und an der Mündung 1 cm im Durchmesser betragendes, trichterförmiges Divertikel eines 22jährigen, an Lungentuberkulose verstorbenen Infanteristen. Ein mittlerer Querschnitt durch das Divertikel zeigt, daß dasselbe dadurch entstanden ist, daß ein Teil der Speiseröhrenwand dicht an der rechten Seite der Trachea

durch schwieliges Gewebe nach vorne und außen gezogen wurde.

Mikroskopischer Befund: In der linken Divertikelwand ist die Längsmuskelhaut in querer Richtung gedehnt, was sich durch die Streckung ihrer Bindegewebsmaschen in dieser Richtung deutlich zu erkennen gibt. In der rechten Wand weichen die Längsfasern auseinander. Zwischen sie tritt kern- und gefäßreiches Bindegewebe. Außerdem gehen die reinen Querschnittsbilder der Fasern gegen die Kuppe des Divertikels allmählich in Schrägschnittbilder über. In der Nähe der Divertikelspitze verschwinden sie ganz. Die letztere enthält nur Bindegewebe. Die Ringmuskelschicht fehlt an der eigentlichen Divertikelspitze, sie endet ober- und unterhalb, indem ihr Bindegewebsgerüst immer breiter und dichter wird und schließlich keine Muskelfasern mehr enthält. Auffallend ist eine beträchtliche Schlängelung der Muskelfasern in den Ring- und Längsmuskelstümpfen.

Divertikel 4. Speiseröhre eines an kroupöser Pneumonie verstorbenen Mannes. An der vorderen Wand, etwas unter der Bifurkation, ein kleines Traktionsdivertikel. Mündungsdurchmesser und Tiefe 3 mm (Querschnitte).

Mikroskopischer Befund: Von der Divertikelspitze geht ein 1 mm breiter Streifen von derbem Bindegewebe aus und endet in der verdickten Kapsel einer anthrakotischen Lymphdrüse. In der Divertikelspitze fehlen die Muskelhäute. Der bindegewebige Streifen reicht bis in die Submucosa.

Die Ringmuskelhaut endet zu beiden Seiten des Bindegewebsstreifens in Form von Säulen. Die bindegewebigen Interstitien erscheinen links und rechts bedeutend verdickt. An der rechten Seite haben die Maschen eine rundliche Form, links sind sie in einer gegen den Bindegewebstreifen konvergierenden Richtung in die Länge gezogen. In der unteren Wand des Divertikels liegt in der Submucosa ein rundzelliger Herd mit nekrotischem Zentrum und Riesenzellen. Die Muskelhäute sind daselbst nach Art einer chronischen, interstitiellen Myositis von dichterem Bindegewebe durchsetzt.

Divertikel 5—9. Speiseröhre eines erwachsenen Mannes. Todesursache unbekannt. In der Gegend der Bifurkation ein größeres und zwei kleinere und etwas tiefer noch zwei kleine Traktionsdivertikel.

Mikroskopischer Befund:

a) Divertikel 5, 6, 7. Im 102. Längsschnitt sieht man die drei untereinander liegenden Divertikel fast in der Mitte getroffen (Fig. 3, Taf. VII). Bei schwacher Vergrößerung nimmt man an der Speiseröhrenwand eine auffallende Verdünnung wahr, welche dadurch entsteht, daß die inneren Schichten der Speiseröhrenwand gleichsam durch die äußeren schräg nach vorne und oben hindurchgezogen erscheinen. Die inneren Schichten be-

stehen aus Mucosa, Muscularis mucosae und Submucosa, während die äußeren, welche an dieser Stelle unterbrochen sind, aus den beiden Muskelhäuten bestehen. Durch die so dichte Aneinanderlagerung von Divertikeln hat die Wand der Speiseröhre auf eine größere Strecke hin ihren normalen Bau gänzlich eingebüßt. In der oberen Wand des ersten und größten Divertikels sieht man alle Wandschichten bis auf die Längsmuskelschicht, welche in Form sehr stark gewellter Bündel etwas oberhalb endet. Die Spitze des obersten Divertikels besteht nur aus Bindegewebe, das bis in die Submucosa reicht. Die beiden Divertikel 6 und 7 stellen nur Einziehungen der Schleimhaut in einem bindegewebigen Teil der Speiseröhrenwand dar. Die Ringmuskelhaut reicht nur bis zur Eingangshöhe des untersten Divertikels. Die Längsmuskelschicht endet beträchtlich tiefer als das unterste Divertikel und zwar mit beträchtlich schräge getroffenen Fasern (Diastase).

b) Divertikel 8 und 9. Querschnitte. Von oben beginnend sieht man in den ersten Schnitten an einer Stelle in den Muskelhäuten Bindegewebe in dichter Anordnung auftreten. Die Muskelschichten erscheinen nach außen gewölbt und teilweise unterbrochen. In der Submucosa tritt ein von Epithel ausgekleideter Hohlraum auf (Schnitt 18). Im 30. Schnitt öffnet sich dieser Hohlraum gegen das Speiseröhrenlumen. Die Submucosa ist verbreitert nnd verdichtet. Im 126. Schnitt öffnet sich die Kuppe des zweiten Divertikels gegen den Raum des ersten, doch sind beide Divertikel durch einen in der Mitte gelegenen Schleimhautpfeiler getrennt. Die Ringmuskelschicht fehlt größtenteils im Bereiche beider Divertikel. Die Längsmuskelhaut ist nach Art einer Diastase auseinander geschoben. Im untersten Teil der Diastase tritt ein Gefäß und ein Nerv durch die Muskelhaut in die Speiseröhrenwand.

Divertikel 10. Speiseröhre einer im Puerperium verstorbenen Frau. Die Trachea ist an dem Präparat nicht erhalten. In der Bifurkationshöhe ein Traktionsdivertikel, trichterförmig und nach aufwärts gezogen. Von der Spitze des Divertikels zieht ein 2 mm breiter Bindegewebsstrang nach aufwärts, dessen Insertion sich bei dem Fehlen der Luftröhre nicht mehr feststellen läßt.

Mikroskopischer Befund: Die Wand des Divertikels besteht aus allen Schichten mit Ausnahme der Längsmuskelhaut, welche nur um den Mündungsteil des Divertikels herumzieht. Die Ringmuskelschicht ist auch an der Spitze vorhanden, doch sind ihre Fasern auseinandergedrängt und teilweise in den Bindegewebsstrang hineingezogen. Derselbe enthält wenige dünnwandige Blutgefäße. Anzeichen von Tuberkulose oder Anthrakose sind nicht vorhanden.

Divertikel 11. Speiseröhre eines älteren Mannes. An der Bifurkation ein Lymphdrüsenpaket. Die einzelnen Lymph-

drüsen bis haselnußgroß. In der vorderen Wand ein trichterförmig nach aufwärts und rechts gezogenes Traktionsdivertikel, ½ cm breit und tief.

Mikroskopischer Befund: Mittlere Querschnitte lehren, daß das Divertikel nicht allein durch eine Einziehung der Speiseröhrenwand zustande gekommen ist, sondern daß gleichzeitig eine der linken Divertikelwand anliegende Lymphdrüse die Speiseröhrenwand nach innen vorwölbt und auf diese Weise das Divertikel wesentlich vergrößert. Die Lymphdrüse befindet sich im Stadium einer frischen Schwellung. Ihre Kapsel ist dünn, ihre Struktur überall deutlich, nur stellenweise sieht man kernärmere Herde und vereinzelte Riesenzellen. In der Abbildung (Fig. 4 Taf. VII), die einen Schnitt durch den oberen Teil des Divertikels darstellt, sieht man rechts und links vom Divertikel je zwei größere, kleine Käseherde enthaltende Lymphdrüsen mit hyalin entartetem Stützgerüst und mit mächtig verdickten, zellig infiltrierten Kapseln. Diese Drüsen füllen den Raum zwischen dem Divertikel und den beiden Stammbronchien (rechts und links am Bildrand sichtbar) fast ganz aus. Was noch übrig bleibt, wird durch dichtes fibröses Gewebe eingenommen, welches mit den Perichondrien beider Stammbronchien breit und innig verwachsen ist. Gleichwohl ist der stärkere Zug gegen den rechten Bronchus gerichtet und sieht man in der Abbildung einen breiten, derben Bindegewebsstrang von der Divertikelspitze zum vorderen Rand des rechten Stammbronchus ziehen; links neben diesem Strang verläuft eine durch die Schrumpfung kavernös erweiterte Vene. Die Divertikelwand zeigt kleine sekundäre Ausbuchtungen, welche immer dem stärker geschrumpften inter- und para-glandulären Bindegewebe entsprechen.

Die linke Divertikelwand zeigt einen gestreckten Verlauf und eine allmähliche Verschmächtigung beider Muskelschichten. Gegen die Divertikelkuppe wurden die Muskelbündel immer spärlicher, das Bindegewebe immer reichlicher. Die Divertikelspitze selbst enthält keine Muskelfasern mehr.

Die rechte Divertikelwand erscheint im Gegensatz zur linken zusammengeschoben. Die Längsfaserschicht endet ziemlich weit vor der Divertikelspitze. Die Ringfaserbündel treten bis dicht an die Spitze heran.

Divertikel 12—14. Museumspräparat ohne nähere Angabe. In der Höhe der Bifurkation zeigt die Speiseröhre an der vorderen Wand ein großes Traktionsdivertikel. Die Mündung (Eingang) desselben mißt 2 cm im Durchmesser. Die größte Tiefe beträgt 1 cm. Die Kuppe des Divertikels ist durch einen breiten, derben Bindegewebsstrang an eine anthrakotische Lymphdrüse fixiert, welche ihrerseits wieder am rechten Stammbronchus, nahe der Bifurkation fest haftet. Etwas tiefer sieht man noch zwei kleinere Divertikel, deren Mündungen länglich

sind und mit ihrem längsten Durchmesser schräg von links unten nach rechts oben verlaufen.

Mikroskopischer Befund.

Divertikel 12. Längsschnitte. An den Seiten weichen die Längsmuskelfasern der Divertikelkuppe aus und ziehen bogenförmig um dieselbe herum; 1 cm vor der Speiseröhrenwand und ½ cm unter dem rechten Stammbronchus liegt eine Lymphdrüse. Sie enthält reichliches anthrakotisches Pigment und eine verdickte, teilweise gerunzelte Kapsel. Zwischen Drüse und rechtem Bronchus verläuft eine Arterie, die bis auf ein Viertel ihres ursprünglichen Kalibers obliteriert ist. In der unmittelbaren Umgebung derselben ist das Zellgewebe stark verdichtet und führt gleichsam in Form einer Brücke von der Drüsenkapsel zum Bifurkationswinkel, woselbst die dem Knorpel zunächst liegenden Faserbündel mit dem Perichondrium des vorderen und unteren Knorpelrandes verschmelzen. Die Schleimhaut bildet keine Spitze, sondern eine rundliche, von Falten begrenzte Kuppe (Fig. 5 Taf. VII).

Im allgemeinen ist die untere Divertikelwand straff gespannt, die obere hingegen schlaff. Einzelne Fasern der Ringmuskelhaut setzen sich in den von der Divertikelspitze ausgehenden Bindegewebsstrang fort. Sie entstammen der oberen Divertikelwand und ziehen tangential gegen den oberen Rand der Drüsenkapsel.

Divertikel 13 und 14. (Fig. 6 Taf. VII). Längsschnitte. Die Wandpartie zwischen dem oberen und unteren Divertikel enthält nur noch Schleimhaut. An Stelle der beiden Muskelschichten befindet sich Bindegewebe, in welchem eine kleine Lymphdrüse eingelagert ist. Die Drüse hat eine mächtig verdickte Kapsel und stellenweise reichliches anthrakotisches Pigment eingelagert. In dem bindegewebigen Teil der Speiseröhrenwand finden sich noch vereinzelte Muskelfasern, die in starker Schlängelung zusammengeschoben sind, welcher Umstand, da sie in straff faserigem Bindegewebe liegen, auf eine beträchtliche Verkürzung ihres ursprünglichen Lagers hinweist. Diese Fasern gehören der Längsmuskelhaut an. Die Bindegewebsmaschen des unteren Stumpfes der Ringmuskelhaut sind in der Richtung nach aufwärts bedeutend in die Länge gezogen. Die Dehnung ist gleichzeitig gegen das intermuskuläre Bindegewebsstratum gerichtet, was beweist, daß die Zugspannung von hier (dem Sitz der Lymphdrüse) ausgeht.

Die oberen Muskelstümpfe zeigen ähnliche Veränderungen, doch sind dieselben noch dadurch kompliziert, daß neben der durch die Bindegewebsschrumpfung bewirkten Verkürzung gleichzeitig eine Reffung der ganzen Muskelhaut nach aufwärts stattgefunden hat. Die Reffung ist auf eine Fixierung des geschrumpften Bindegewebes im angrenzenden Mediastinum zu beziehen und zwar scheint das Punctum fixum die verdickte Scheide eines in der unmittelbaren Nähe der Speiseröhrenwand gelegenen größeren Nervenstammes gebildet zu haben. Näheres läßt sich darüber nicht ermitteln, weil in den Schnitten die weitere Umgebung nicht enthalten ist.

Divertikel 15 ist ein epibronchiales Divertikel von einem 56jährigen Manne. Es ist das größte dieser Art und der dritte Fall, der mir von dieser Divertikelart zur Sektion kam; doch unterscheidet es sich von den beiden von mir früher publizierten Fällen[1]) dadurch, daß es nicht so ganz lose in dem Cavum broncho-aorticum gelegen ist, sondern an einer Stelle etwas fester mit der Umgebung verbunden zu sein schien. Eine

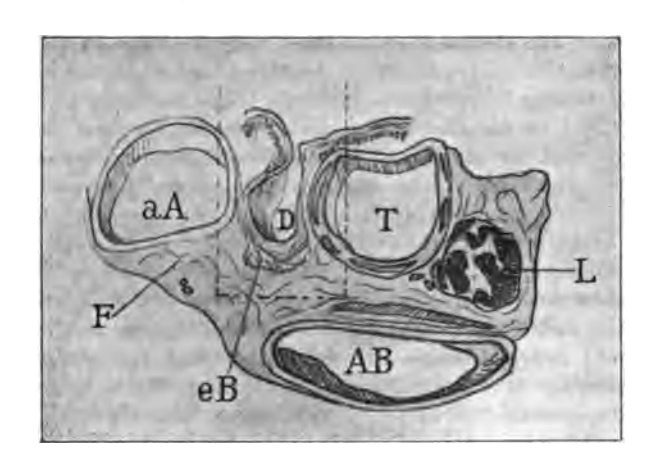


Fig. 1.
aA = aufsteigende Aorta, AB = Aortenbogen, T = Trachea, L = Lymphdrüse, F = Fettgewebe, D = Divertikel, eB = eigentümliches (gallertiges) Bindegewebe, - - - - - umgrenzt den der mikroskopischen Untersuchung unterzogenen Teil des Objektes.

aus der Mitte des Divertikels herausgeschnittene Scheibe zeigt makroskopisch von unten her betrachtet folgende Verhältnisse (s. Textfigur 1).

Der ganze Raum zwischen Trachea, Divertikel, Aortenbogen und aufsteigender Aorta wird von Fettgewebe ausgefüllt. Rechts neben der Trachea liegt eine anthrakotische Lymphdrüse. Links am Scheitel des Divertikels bemerkt man ein Areal von einem gallertig durchscheinenden, grau gefärbten Gewebe.

[1]) Dieses Arch. 162. Bd.

Mikroskopischer Befund.

In dem Fettgewebe verlaufen etwas dichtere Bindegewebsstränge vom Scheitel des Divertikels nach links in eine Region, welche hinter der absteigenden Aorta gelegen ist, und zwar sind diese dichteren Bindegewebsbündel zwischen Gefäß- und Nervenstämmen ausgespannt. Von Lymphdrüsen und Pigmentansammlungen ist in dieser Region keine Spur zu entdecken. Hingegen sieht man in dem dichteren Bindegewebe einzelne Querschnitte von beinahe völlig obliterierten kleinen Arterien. Die Wandung besteht lückenlos aus allen Schichten, mit Ausnahme der Längsmuskelhaut. Die letztere bildet eine schlitzförmige Diastase, durch welche alle übrigen Wandschichten inklusive einer überall gleichmäßig und normal dicken Ringmuskelhaut nach außen gestülpt sind, eine bei der Größe des Divertikels (walnußgroß) höchst auffällige Erscheinung. Fig. 7 Taf. VII ist das Photogramm eines mittleren Schnittes durch das ganze Divertikel, um die überall gleichmäßige Dicke der Ringmuskelhaut zu zeigen. Fig. 8 Taf. I zeigt nur den Scheitel des Divertikels. Man sieht am Photogramm sehr deutlich, daß der von der Ringmuskelhaut gebildete Sack größer ist, als der Schleimhautsack, auf welchen Umstand ich deshalb das größte Gewicht lege, weil hierdurch die Annahme einer Pulsion hinfällig wird. Ferner sieht man vom Divertikelscheitel nach links ziehend das oben erwähnte, etwas dichtere Bindegewebe, und zwischen diesem und der Schleimhautkuppe, von der Ringmuskelhaut diagonal in zwei Hälften geteilt, das eigentümliche gallertig durchscheinende Gewebe. Die histologische Beschaffenheit desselben veranschaulichen zwei bei stärkeren Vergrößerungen aufgenommene Photogramme. Den zwischen Schleimhaut und Ringmuskelhaut liegenden Teil des gallertigen Areales zeigt Fig. 9 Taf. VIII. Man sieht deutlich die sehr zahlreichen, ziemlich großen und dabei äußerst zartwandigen Gefäße. Die gallertige Grundsubstanz wird von einem sehr zarten Netz von feinsten, stark geschlängelten und teilweise korkzieherartig gewundenen Fasern durchsetzt. Fig. 10 Taf. VIII stellt den von der Ringmuskelhaut nach außen gelegenen Teil des gallertigen Areales dar. Man sieht hier wiederum in der gallertigen Grundsubstanz feinste, korkzieherartig gewundene Fasern zwischen der Ringmuskelhaut und dem dichteren Bindegewebe ausgespannt. Innerhalb dieses gallertigen Areales ist auch die Ringmuskelhaut selbst von zahlreichen, ziemlich großen und äußerst zartwandigen Gefäßen durchsetzt.

Divertikel 16 wurde von mir schon im 162. Bande dieses Archivs beschrieben und abgebildet, aber nicht mikroskopisch untersucht. Ich trage das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung nunmehr nach. Es ist ein nahezu walnußgroßes epibronchiales Pulsionsdivertikel.

Mikroskopischer Befund (Fig. 11 Taf. VIII).

Am Divertikeleingang biegt die bis dahin normale Speiseröhrenwand

unter zunehmender Verschmächtigung beider Muskelhäute nach vorn ab. Zuerst hört die Längsfaserschicht auf, während die Ringfaserschicht sich noch eine Strecke von etwa 1 cm (größter Umfang des Divertikels ca. 5 cm) auf die Divertikelwand fortsetzt. Sie wird dabei immer dünner und besteht zuletzt nur mehr aus einzelnen Bündeln. Schließlich verschwinden auch diese und die Wand besteht nur mehr aus Schleimhaut.

Auf der rechten Seite (Fig. 12 Taf. VIII) endet der Längsfaserschnitt an der Umbiegungsstelle plötzlich, breit und mit zusammengeschobenen Bindegewebsmaschen. Die Ringmuskelhaut setzt sich auf dieser Seite etwas weiter auf die Divertikelwand fort als wie links. Sie wird ganz allmählich schmäler, doch sind vereinzelte schräg getroffene Fasern bis zum Divertikelscheitel nachweisbar.

Die Muscularis mucosae ist am Divertikelscheitel bedeutend mächtiger und kompensiert so einigermaßen den Ausfall der anderen Muskelhäute, indem sie vicariierend hypertrophiert.

Divertikel 17 wurde von mir gleichfalls im 162. Bande dieses Archivs beschrieben und abgebildet. Es hat einen Umfang von 2½ cm. Den mikroskopischen Befund trage ich hiermit nach (Fig. 13 Taf. VIII).

Mikroskopischer Befund.

Die Wand ist dicker als die des Divertikels 16. Die Längsmuskelhaut hört nahe hinter dem Divertikeleingang auf. Die Ringmuskelschicht läßt, allmählich sich verschmächtigend, das mittlere Drittel des Divertikelumfanges frei. Die Enden der Längsmuskelhaut sind hochgradig fibrös verändert und bestehen herdweise fast nur aus Bindegewebe, indem hier und da einzelne höchst atrophische Muskelfasern sich vorfinden. Das Epithel ist verdickt und mit zahlreichen, rundlichen, grieskorngroßen, zapfenartigen und papillären soliden Exkrescenzen besetzt. Das subepitheliale Stratum der Schleimhaut enthält reichliche Rundzellen.

Divertikel 18 stammt von einem erst 25jährigen Mann. Es ist über haselnußgroß über dem Zwerchfell gelegen und befindet sich, wie alle bisher beschriebenen tiefsitzenden Speiseröhrendivertikel, in der vorderen Wand (Fig. 14 Taf. VIII).

Mikroskopischer Befund.

Äquatoriale Querschnitte zeigen bis auf einen kleinen Teil der Kuppe alle Wandschichten. Beide Muskelhäute umfassen den größten Teil des Divertikels, wobei allerdings die Längsmuskelhaut früher endet als die Ringmuskelhaut. Die Muscularis mucosae ist an der muskelhautfreien Kuppe vicariierend hypertrophiert.

Divertikel 19 von einem 40jährigen Mann. Einen Querfinger unter der Bifurkation zeigt die vordere Oesophaguswand im Bereich einer bohnengroßen Stelle eine auffallend reiche

Fältchenbildung. Man kann diese Stelle durch sanften Fingerdruck ausbuchten und bemerkt bei Betrachtung der vorgewölbten Stelle von außen schon mit bloßem Auge eine beträchtliche Diastase der Längsmuskelschicht. Behufs makroskopischer Untersuchung wurde dieses Divertikel ausnahmsweise nicht in entfaltetem, sondern in schlaffem Zustande gehärtet und geschnitten (Fig. 15 Taf. VIII).

Mikroskopischer Befund.

Das Divertikel besteht aus stark gefalteter Schleimhaut und (auf dem Photogramm bei Lupenvergrößerung sichtbarer) verdünnter, wellig gefälteter Ringmuskelhaut. In der Längsmuskelhaut sieht man an der entsprechenden Stelle eine Lücke, durch welche sich ein von einem Nervenstamm ausgehender, breiter Bindegewebsstreifen in die Ringmuskelhaut einsenkt. Es waren weder Verwachsungen mit Lymphdrüsen, noch Pigmentierungen der Speiseröhrenwand nachzuweisen. (Der Kranke war eingestandenermaßen luisch infiziert. Der obere Rand der Epiglottis unregelmäßig zackig begrenzt.)

Divertikel 20 stammt von einem 61 jährigen, an eitriger Hepatitis verstorbenen Manne. Die Leber war eine sogenannte Schaumleber und konnte aus ihr ein gasbildender Bacillus kultiviert werden. Die vordere Wand der Speiseröhre zeigt ein flachgrubiges, durch leicht gefaltete Schleimhaut gebildetes, über bohnengroßes Divertikel. Am Bifurkationswinkel befinden sich anthrakotische, teilweise verkalkte Lymphdrüsen.

Mikroskopischer Befund (Fig. 16 Taf. VIII).

Im mediastinalen Zellgewebe und in der Speiseröhrenwand, sowohl in der Schleimhaut als in der Muskelhaut finden sich stellenweise bis stecknadelkopfgroße Gasblasen, welche das histologische Bild einigermaßen verändern. Doch lassen sich die mit der Divertikelbildung zusammenhängenden Veränderungen noch mit genügender Sicherheit feststellen. Die Speiseröhrenwand ist an der ausgebuchteten Stelle beträchtlich verdünnt und in Falten gelegt. Vom unteren Ende des Divertikels ziehen wellig verlaufende, verdichtete Bündel unter der Bifurkation hindurch zur vorderen Trachealwand, ebenso auch vom oberen Ende des Divertikels, wodurch eine schiefe und schmale Pyramide gebildet wird, welche ihre Basis am Divertikelgrund und ihren Scheitel an der vorderen Trachealwand am Perichondrium des letzten Knorpelringes besitzt. Zu diesem dichteren Bindegewebe liegen kleine, anthrakotisches Pigment enthaltende Drüsenreste. Das Divertikel besteht nur aus Schleimhaut, welche im Bereich der Ausbuchtung außerordentlich lose und locker gefaltet ist. Die Längsmuskelschicht weicht dem Divertikel seitlich aus. Die Ringmuskelhaut wird oben vom Beginn der Ausbuchtung an schmäler und hört nach

kurzem Verlauf, in der Divertikelwand sich allmählich verjüngend, auf. Am unteren Divertikelrand endet die Ringmuskelhaut ähnlich. Die letzten Bündel sind schräg verlaufend. Im Bindegewebsgerüste der Muskelhäute sind irgendwelche Veränderungen, welche auf das Bestehen einer Zugspannung hinweisen, nicht erkennbar.

Divertikel 21, bohnengroß, an der Vorderwand in der Höhe der Bifurkation. Die obere Divertikelhälfte ist spitz ausgezogen und an einem verdickten Nervenstrang fixiert. Die untere Hälfte wölbt sich blasenartig durch einen Spalt der Längsmuskulatur vor. Es stellt demnach eine Kombination eines Traktions- mit einem Pulsionsdivertikel dar. Der verdickte Nervenstrang ist seinerseits in einer Entfernung von ca. 1 cm oberhalb der Divertikelspitze mit der Kapsel einer Lymphdrüse verwachsen.

Mikroskopischer Befund (Fig. 17 Taf. IX).

In den Schnitten des oberen Teiles sieht man einen Nervenstamm dicht an der vorderen Speiseröhrenwand und von demselben aus Bindegewebe sich in der Muskelhaut einsenken, wodurch eine 2 mm breite Lücke in der Längsmuskelhaut entsteht. An der linken Seite der Lücke treten Gefäße, an der rechten Nerven in die Speiseröhrenwand. Die Ringmuskelhaut ist hier noch unverändert. Die Schleimhaut zeigt eine reichliche Faltenbildung. An der linken Seite der Muskellücke sind die Längsmuskelfasern zum Teil gegen den Nervenstamm hingezogen. An der rechten Seite enden sie, indem nach Art einer chronischen, interstitiellen Myositis reichliches Bindegewebe zwischen sie tritt.

Die Querschnitte durch die größte Ausdehnung des unteren Teiles des Divertikels zeigen eine 7 mm tiefe Ausbuchtung, deren Wand aus reich gefalteter Schleimhaut besteht. Rechts liegen die Längsmuskelfasern unter einem nahezu rechten Winkel gegen den Nervenstamm und reichen bis an die verdickte Nervenscheide. Die Ringfaserschicht hört nach einer Verschmälerung an der Umbiegungsstelle auf. Linkerseits gehen Längs- und Ringmuskelfasern in wirrem Durcheinander auf die Divertikelwand über. Der mittlere Hauptteil der unteren Hälfte des Divertikels entbehrt der Muskelhülle (Fig. 18 Taf. IX).

Der obere Teil des Divertikels ist demnach nach Art eines Traktions-, der untere hingegen nach Art eines Pulsionsdivertikels gebildet.

Divertikel 22 von einem 30jährigen, an multipler Wirbel- und Rippencaries verstorbenen Mann. Die Speiseröhre zeigt an der Bifurkation in der vorderen Wand eine rundliche Ausbuchtung, in deren Bereich die Wandung beträchtlich verdünnt ist. Die Kuppe ist flächenhaft, aber locker fixiert.

Mikroskopischer Befund (Fig. 19 Taf. IX).

Die Ringmuskelhaut hört am Divertikeleingang auf. Fasern der Längsmuskelhaut lassen sich jedoch fast im ganzen Bereich des Diver-

tikels nachweisen. An den mittleren Längsschnitten findet man an der Kuppe des Divertikels eine fast normal dicke Längsmuskelhaut, die aber an dem mittleren Kuppenteil so mit der Muscularis mucosae verschmilzt, daß es ganz unmöglich ist, zu entscheiden, welcher von beiden Muskelhäuten die Fasern angehören, umsomehr, als weder im Bereich des Divertikels, noch in der angrenzenden Speiseröhrenwand noch quergestreifte Muskelfasern nachzuweisen sind. In der Nähe der unteren Divertikelgrenze enthält die Submucosa einen alten, in fibröses Gewebe eingebetteten, stecknadelkopfgroßen Käseheerd. Unterhalb desselben treten ziemlich unvermittelt beide Muskelschichten in fast normaler Dicke auf. Zwischen der ganzen Ausdehnung des Divertikels und dem linken Stammbronchus ist das Zellgewebe diffus schwartig verdickt. Die Hauptfaserrichtung der Bindegewebsschwarte verläuft parallel der Divertikelwand von oben nach unten. Der vordere Teil der Fasern verschmilzt innig mit dem Perichondrium der Bronchialknorpelringe. Inmitten der Schwarte zwischen Bronchus und Divertikel finden sich Drüsenreste und obliterierte Arterien.



Fig. 2.

Divertikel 23 eines 75jährigen, an Lungengangrän verstorbenen Mannes. Die Gangrän entstand durch die Perforation einer erweichten Lymphdrüse in die rechte Lunge. Die vordere Speiseröhrenwand zeigt in der Höhe der Bifurkation eine 3 cm lange und bis ½ cm breite Öffnung, in welcher mehrere Gewebebrücken sichtbar sind (s. Textfigur 2). Durch diese Öffnung gelangt man in einen von glatten, glänzenden Wandungen begrenzten, trichterförmigen Raum. Von der Spitze des letzteren führt ein strohhalmdicker Fistelgang in eine erweichte Lymphdrüse, welche andererseits auch in die rechte Lunge durchgebrochen ist, wobei sich nahe dem Lungenstiel eine fast hühnereigroße Abszeßhöhle gebildet hat.

Mikroskopischer Befund.

Querschnitte. Die Schnitte aus dem oberen Teil des Divertikels

zeigen in der sehr stark aufgetriebenen Speiseröhrenwand eine Höhlenbildung. Durch diese wird die Submucosa, ein Teil der Mucosa und die Ringmuskelhaut zerstört. Die innersten Teile der Höhlenwand bestehen aus nekrotischen Massen, diesen folgt eine rundzellig infiltrierte Zone und hierauf erst die noch übrig gebliebenen Reste der Speiseröhrenwand.

Die Schnitte aus der Mitte zeigen den Divertikeleingang, der nur von der Schleimhaut gebildet wird, und hinter welchem sich die Höhle auf das doppelte Maß verbreitert. Die Tiefe der trichterförmigen Höhle beträgt 1 cm, nach vorne reicht sie bis an die nackten Knorpelenden des linken Stammbronchus (Fig. 20 Taf. IX).

Die Wandung besteht teils aus nekrotischen Massen, teils aus Granulationsgewebe. Der untere Teil der Höhlenwand enthält eine Strecke weit beide Muskelschichten und enthält wohl charakterisierte Tuberkelknötchen. Den ganzen Raum zwischen den Stammbronchien und der Divertikelhöhle nehmen (nach van Gieson gefärbt) gelb gefärbte, kernlose Massen ein, die von einem blaßroten, fast homogenen Bindegewebe durchzogen sind. Eingestreut findet sich Kohlepigment und zwar in so diffuser Verbreitung, daß man sich des Eindruckes nicht erwehren kann, es sei aus seinen ursprünglichen Depots befreit und in das einer allgemeinen Erweichung anheimfallende Gewebe verschleppt und verschwemmt worden. Gestützt wird diese Vermutung dadurch, daß das Pigment nicht mehr in Zellen eingeschlossen, sondern durchweg frei sich vorfindet, weil offenbar mit der Eröffnung des Depots auch die pigmentführenden Zellen zugrunde gegangen sind. Nur eine ½ cm lange Strecke der linken Hohlwand enthält noch Ring- und Längsmuskelschicht (Fig. 21 Taf. IX).

II. Die Pathogenese der Vorderwand-Divertikel.

Nach meinen Untersuchungen über die natürliche Disposition der Speiseröhre zur Divertikelbildung ist die Disposition an sich belanglos, wenn nicht noch ein zweiter Moment hinzutritt. Dieser zweite Moment ist entweder eine Pulsionsvermehrung oder aber eine Entzündung der zur Divertikelbildung örtlich disponierten Teile. Außerdem mögen noch in seltenen Fällen degenerative und atrophische Veränderungen an der Divertikelbildung beteiligt sein.

Pulsionsvermehrung.

Die Pulsion kann vermehrt werden durch Funktionsüberlastung oder durch Passagehindernisse.

Die Funktionsüberlastung.

Die Funktionsüberlastung entsteht durch Bewältigung unverhältnismäßig großer Bissen oder Flüssigkeitsmengen bei der Deglutition. Wird dieser Vorgang habituell, so tritt auch die

Funktionsüberlastung in Permanenz. Der Wirkung einer permanenten Funktionsüberlastung ist auch die gesundeste Speiseröhre auf die Dauer nicht gewachsen, und zwar unterliegen in diesem Falle die physiologischen Schwächen der Wand (Gefäß-, Nerven-, Fettgewebslücken und angeborene Muskeldefekte) am ersten der Pulsionswirkung.

Die Frage, warum immer nur gerade eine Wandstelle der Pulsionswirkung erliegt, wo doch eine beträchtliche Anzahl disponierter Stellen auch in jeder normalen Speiseröhre vorhanden ist, findet ihre Beantwortung darin, daß sich beim Entstehen eines Pulsionsdivertikels gewisse Beschwerden einstellen, welche den Träger das Deglutitionsgeschäft in Zukunft etwas vorsichtiger betreiben lassen. Diese Beschwerden, die sich fast in allen Krankheitsgeschichten ganz oder nur teilweise wiederfinden, hat Starck zusammengefaßt. Sie bestehen in dem Auswerfen von zersetztem Schleim, Trockenheit, Halskratzen, Speichelfluß, Hustenreiz, der vielfach zu Räuspern. Würgen und Brechen führt. Die durch diese Beschwerden veranlaßte Vorsicht kommt aber für das eine, nunmehr in Entwicklung begriffene Pulsionsdivertikel zu spät, denn nach der ersten bleibenden Schädigung wirkt auch die normale Funktion der Speiseröhre propulsierend auf die überdehnte Wandstelle. Die Überdehnung wirkt gleichzeitig als traumatischer Entzündungsreiz auflockernd auf die Wand und unterstützt hierdurch die Propulsionswirkung. So konnte ich in meinem Untersuchungsmateriale in fast allen Pulsionsdivertikeln entweder floride Entzündungen oder zum mindesten ältere Entzündungen nachweisen. Ist einmal dieser Circulus vitiosus im Gange, dann ist das Wachstum des Pulsionsdivertikels durch nichts mehr aufzuhalten. Es wächst trotz sorgfältiger Behandlung und fortgesetzter reizmildernder Spülungen weiter, wie es unter anderen der kürzlich von Schüssler mitgeteilte Fall illustriert. Die gegenteiligen Angaben anderer Autoren beziehen sich, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe. offenbar nicht auf echte, sondern auf Pseudodivertikel, die wie chronisch gewordene und entleerte Abscesse eine ausgesprochene Tendenz zur Schrumpfung besitzen.

Die für die epicricoidalen Pulsionsdivertikel (Fischer)

so ziemlich konstanten Entwicklungssymptome scheinen bei den tiefsitzenden ösophagealen Pulsionsdivertikeln (Starck) weniger prägnant zu sein. Die letzteren scheinen wenigstens in einem guten Teil der Fälle erst Beschwerden zu verursachen, wenn sie eine gewisse Größe erreicht haben. Zum Teil erklärt es sich dadurch, daß oesophageale Pulsionsdivertikel auch multipel vorkommen, wie der Fall von Fischer beweist. Zum anderen Teil erklärt sich die Multiplizität dieser Divertikel durch ihre fallweise Entstehungsart aus Traktionsdivertikeln (Oekonomides, Starck).

Die Ätiologie der Funktionsüberlastung ist nicht minder von Bedeutung.

In manchen Fällen wird hastiges Essen als Ursache angegeben. Starck gibt eine ausführliche Schilderung einer derartigen Krankheitsgeschichte.

Eine andere Ursache der Funktionsüberlastung durch habituelle Bewältigung großer Bissen ist sicherlich auch ein schlechtes Gebiß. In der Literatur ist merkwürdigerweise auf diesen so naheliegenden Zusammenhang gar nicht geachtet worden. Damit ist selbstverständlich nicht gesagt, daß man in jedem oder auch nur in den meisten Fällen von Divertikeln ein schlechtes Gebiß vorfinden muß, sondern schlechte Zähne bilden neben vielen anderen auch eine Ursache zur Funktionsüberlastung der Speiseröhre außer — der Kranke beschafft sich ein künstliches Gebiß oder er nimmt nur flüssige oder gut zerkleinerte Nahrung zu sich. Es ist doch auffallend, daß vorwiegend ältere Leute — die in der Regel ein schlechtes Gebiß haben — an epicricoidalen Pulsionsdivertikeln erkranken, während sich die Fälle mehren, in welchen man tiefsitzende Pulsionsdivertikel — die eine etwas andere Genese haben — auch bei jungen Individuen vorfindet.

Den Übergang von der Funktionsüberlastung zu den Passagehindernissen vermitteln die sogenannten physiologischen Stenosen. Die Speiseröhre besitzt drei und zwar in der Höhe des Ringknorpels, der Bifurkation und des Zwerchfelldurchtrittes.

Diese physiologischen Stenosen, die sich in jeder Speiseröhre vorfinden, erlangen eine erhöhte Bedeutung bei gleichzeitiger Funktionsüberlastung. Durch die

Funktionsüberlastung werden sie gleichsam fühlbarer, denn ihr Vorhandensein verhindert eine ausreichende Kompensierung oder Anpassung. Tatsächlich weiß man heute, daß die Pulsionsdivertikel mit besonderer Vorliebe sich über diesen drei Stenosen entwickeln, und man hat von dieser Erfahrung ausgehend eine neue Nomenclatur abgeleitet, indem man diese Pulsionsdivertikel bezeichnet als epicricoidale (Fischer), epibronchiale (Brosch) und epiphrenale (Rosenthal).

So sehr auch diese Benennungen geeignet sind, bestimmte Typen der Pulsionsdivertikel treffend zu kennzeichnen, so darf man doch nicht glauben, daß diese Einteilung erschöpfend sei, denn es gibt auch noch andere Stellen der Speiseröhrenwand, an welchen sich Pulsionsdivertikel entwickeln, wie ich früher bereits auseinandergesetzt habe. Da aber diese Bezeichnungen über gewisse Formen eine rasche Verständigung vermitteln, so empfiehlt sich schon aus diesem praktischen Grunde ihre Beibehaltung.

Passagehindernisse.

Die zweite Hauptursache gesteigerter Pulsionswirkung bilden die Passagehindernisse, Stenosen verschiedener Art. Man unterscheidet gewöhnlich drei Hauptformen: Obturationsstenosen durch Fremdkörper oder im Oesophagus wuchernde Geschwülste, Kompressionsstenosen durch Druck von außen (in der Regel durch Geschwülste der Nachbarschaft) und Narbenstenosen.

Merkwürdigerweise entstehen über den genannten drei Arten von Stenosen Ektasien und fast niemals Divertikel. Die Gründe für dieses Verhalten sind nur teilweise erkennbar.

So erzeugen Obturationsstenosen bewirkende Fremdkörper rasch Abszesse und Perforationen. Es fehlt gewissermaßen die erforderliche Zeit zur Divertikelbildung. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei endooesophagealen Geschwülsten, wenn es sich um destruierende Tumoren handelt, aber auch bei gutartigen Tumoren kommt es in der Regel nur zu Ektasien.

Als Beispiel eines jener seltenen Fälle, wo eine Kompressionsstenose zur Divertikelbildung führte, kann der Fall 8 von Starck gelten (Kompression durch eine Struma).

Bisher ist noch kein einziger einwandfreier Fall bekannt, in welchem eine Narbenstenose zur Bildung eines echten Diver-

tikels geführt hätte. Vielmehr entwickeln sich in diesen Fällen immer nur Ektasien. Der Grund für dieses Verhalten scheint darin zu liegen, daß die Speiseröhrenwand unmittelbar über solchen Stellen fast ausnahmslos verändert ist. Die chronische Entzündung wirkt durch die Wucherung und Verdichtung des perivasculären und perineuralen Bindegewebes sklerosierend, also festigend auf die natürlichen Muskellücken, indem sie dieselben durch widerstandsfähigeres Gewebe verschließt und so die natürlichen Schwächen der Wand gleichsam kompensiert. Überdies ist eine entzündlich veränderte Speiseröhrenwand keiner so kräftigen Kontraktionen fähig, als im gesunden Zustande. Wo aber ein Pulsionsdivertikel entstehen soll, ist diese Möglichkeit eine wichtige Voraussetzung. Ein weiterer Grund, warum über Narbenstenosen fast niemals Divertikel entstehen, ist der, daß die Narbenbildung in der Regel den ganzen Umfang des Speiserohres betrifft und nur selten auf einen kleineren Teil der Peripherie beschränkt bleibt.

Es gibt aber noch andere Stenosen der Speiseröhre: die spastischen und die katarrhalischen Stenosen.

Die spastischen Stenosen treten fast nur an der Cardia auf (Cardiospasmen) und führen erfahrungsgemäß nicht zur Divertikelbildung, sondern zur sogenannten idiopathischen Erweiterung der Speiseröhre (Einhorn).

Über die katarrhalischen Stenosen finden sich in der Literatur keine Angaben. Akute Katarrhe führen wohl niemals zu nennenswerten Stenosen. Wurde doch vor nicht allzu langer Zeit das Vorkommen von Katarrhen der Speiseröhre überhaupt geleugnet. Für die Divertikelbildung kommen nur lange andauernde Katarrhe in Betracht, wie solche insbesondere infolge von chronischen Blutstauungen im unteren Teil der Speiseröhre beobachtet werden. Die häufigste Erkrankung, welche schwere Stauungskatarrhe im untersten Abschnitt des Oesophagus nach sich zieht, ist die Lebercirrhose. Sie bewirkt bei längerer Dauer nicht nur die Entstehung von Venektasien und Varicen, sondern kann auch beträchtliche Blutungen aus der hyperämisch geschwollenen Schleimhaut herbeiführen. Der folgende Fall beweist, daß dieser chronische Stauungskatarrh sehr erhebliche Stenosen erzeugen kann.

Bei einem an phlegmonöser Pharyngitis verstorbenen, mit atrophischer Lebercirrhose behafteten, erst 25 Jahre alten Invaliden fand sich in der vorderen Speiseröhrenwand 3 cm unter der Bifurkation ein über haselnußgroßes rundes Pulsionsdivertikel an der vorderen Wand, dessen Eingangsöffnung einen Durchmesser von 2 cm besaß. In dem über dem Divertikel gelegenen Teil der Speiseröhre war die Schleimhaut von gewöhnlicher Beschaffenheit und blaß, in dem unterhalb gelegenen Teil jedoch stark gerötet und das Lumen durch enorm geschwellte Schleimhautfalten fast vollständig verschlossen, so daß man mit vollem Recht von einer Stenose dieses Speiseröhrenabschnittes sprechen kann.

Die mikroskopische Untersuchung des stenosierten Teiles ergab eine beträchtliche Verdickung (Hypertrophie) der Ringmuskelschicht. Die Längsmuskelschicht von entsprechender Breite. Die Schleimhaut bildet mächtige, weit in das Lumen vorspringende Falten und enthält stark dilatierte Venen. Die höchste Dilatation zeigen die Venen in der Submucosa, auf deren Schwellung die Stenose hauptsächlich beruht. Das Bindegewebe der Submucosa ist aufgelockert. Ihre Bündel sind durch Transsudat auseinandergedrängt. Sie enthält auch obliterierte Arterien bis zu 1½ mm Durchmesser. Das Bindegewebsgerüst der Muskelhaut ist nicht direkt verdickt, erscheint aber etwas kernreicher. An einer Stelle sieht man in der Längsmuskelschicht eine 4 mm breite, bindegewebige Narbe. Das Epithel ist mächtig verdickt und gequollen. Es zählt 27—34 Zellenlagen.

Entzündungen.

In fast allen Divertikeln, deren Genese zu Entzündungen in Beziehung steht, handelt es sich um übergreifende Entzündungen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gehen diese Entzündungen von den Lymphdrüsen aus, worüber seit Zenker alle Forscher einig sind. Auch die Ursachen der Lymphdrüsenentzündungen sind gut gekannt, doch über die Art und Weise, wie diese Entzündungen von dem Drüsenparenchym auf die Speiseröhrenwand übergreifen, finden sich bei den verschiedenen Autoren teils nur sehr allgemein gehaltene, teils auch widersprechende Angaben.

Ich habe das mir zur Verfügung stehende Material auch zur Untersuchung dieser Frage benutzt und will die daraus gewonnenen Anschauungen ausführlicher wiedergeben, weil sie in einigen Punkten von den hergebrachten Lehren etwas abweichen.

Als Ursachen der Lymphdrüsenentzündungen kennt man seit Zenker die Tuberkulose, Anthrakose und seltener die Chalikose. Alle diese Krankheiten haben das Gemeinsame,

daß sie in weiterer Folge schließlich zur Nekrose des Drüsenparenchyms führen. In der Drüsennekrose ist gleichzeitig die allererste Ursache der späteren Divertikelbildung gelegen.

Die häufigste Erkrankung soll nach Oekonomides die Anthrakose sein, doch besitzt diese Angabe keine allgemeine Giltigkeit, sondern die Verhältnisse sind verschieden, je nach den Bevölkerungskreisen und Landbezirken, aus welchen das Sektionsmaterial herstammt. Unter dem mir zugänglichen Materiale steht die Tuberkulose an erster Stelle. Ich konnte sie deshalb auch am eingehendsten studieren und die einzelnen Phasen des ganzen Prozesses von der tuberkulösen Infektion der Lymphdrüsen bis zur Bildung der Traktionsdivertikel ziemlich klarlegen.

Das erste Stadium ist die floride Lymphdrüsentuberkulose. Sie kennzeichnet sich dadurch, daß nur ein Teil des Drüsenparenchyms, gewöhnlich der zentrale, nekrotisch ist, während in den peripherischen Teilen das Drüsenparenchym noch erhalten ist. Doch führt auch schon dieses Stadium mitunter zu Veränderungen in der Umgebung, welche für die Divertikelgenese von Bedeutung sind.

Die Lymphdrüsen sind von Anbeginn weder mit der Trachealbifurkation, noch mit dem Oesophagus fester verbunden. Später findet man sie mit dem ersteren oder dem letzteren, oder auch beiden Organen verwachsen. Es ist nun für die Folge nicht gleichgiltig, mit welchem Organ die Verlötung zuerst stattfindet.

Abrikosoff sagt gelegentlich seiner Untersuchungen über die Initialstadien der Lungentuberkulose:

„Beim Studium der (tuberkulös) afficierten Drüsen zusammen mit der aufliegenden Bronchialwand hatte ich Gelegenheit, eine sehr wichtige und interessante Tatsache zu beobachten. Rings um den zentralen käsigen Lymphdrüsenteil existiert gewöhnlich eine Zone, wo der Prozeß frischer ist und aus einer Anhäufung von Epitheloid und Riesenzellen usw. besteht; in zwei Fällen konnte ich konstatieren, daß dieser Prozeß ohne scharfe Grenze auf das Bindegewebe der Bronchialwand übergeht, dieselbe diffus infiltriert, durch Zwischenräume der Schleimdrüsenacini seinen Weg nimmt und bis ganz an die Schleimhaut herantritt.“

Fälle von so initialer Lymphdrüsentuberkulose fanden sich unter meinem Materiale nicht vor, doch zitierte ich die Beobachtungen Abrikosoffs, weil sie lehren, daß Verwachsungen der Lymphdrüsen mit der Trachealbifurkation, und zwar häufig breite und diffuse Verwachsungen schon in relativ frühen Stadien der Drüsentuberkulose entstehen können.

Dagegen bewirkt dieses frühe Stadium der Drüsentuberkulose (partielle tuberkulöse Adenitis) nur selten eine Verwachsung mit dem Oesophagus. Hierzu bedarf es in der Regel entweder intensiverer oder aber länger andauernder Erkrankungen.

Daraus folgt, daß wir Verwachsungen der Lymphdrüsen mit der Trachealbifurkation häufiger vorfinden müssen, als solche mit der Speiseröhre, weil die letzteren in einer großen Reihe von Fällen — wenn man so sagen darf — durch eine Art posttuberkulöser Drüsenkapselentzündung[1]) zustande kommen. Durch die prävenierende Verwachsung mit der Trachea oder den Bronchien werden die Lymphdrüsen noch näher an diese Organe herangezogen, gleichzeitig aber auch zum Teil von der Oesophaguswand entfernt, wodurch die Chancen einer Verwucherung mit der letzteren ebenfalls vermindert werden müssen, und wodurch uns das zu Ungunsten des Oesophagus verschobene numerische Verhältnis der Drüsenverwachsungen gleichfalls sehr begreiflich erscheint.

Wenn man bei einer größeren Anzahl von Traktionsdivertikeln die Lymphdrüsen untersucht, wird man fast immer geschrumpfte Drüsen finden. Daher die gangbare Lehre, daß Traktionsdivertikel durch Schrumpfungen chronisch entzündeter Lymphdrüsen entstehen.

Um den Beginn des Prozesses zu sehen, muß man etwas weiter ausholen und Lymphdrüsen untersuchen, welche schon mit dem Oesophagus verlötet sind, aber noch kein Divertikel und keine Schrumpfung verursacht haben. In solchen Fällen

[1]) Mit dieser Bezeichnung soll keineswegs eine etwa doch spezifische Beschaffenheit dieser Entzündungsform geleugnet, sondern nur betont werden, daß die spezifischen tuberkulösen Erscheinungen in diesem Stadium so sehr in den Hintergrund treten, daß man mit vollem Recht von einem Abklingen des floriden tuberkulösen Prozesses sprechen kann.

findet man die Drüsen eher vergrößert, die Kapsel äußerst gespannt und etwas, aber noch unbedeutend, verdickt. Gleichzeitig bemerkt man, daß die von der Drüsenkapsel ausgehenden Bindegewebsbalken teilweise, und zwar besonders in der Richtung gegen die Oesophaguswand, verdickt sind. Untersucht man die Drüsenkapsel mit starken Vergrößerungen, so findet man das Drüsenparenchym vollständig verkäst und den Entzündungsprozeß nicht mehr im Parenchym, sondern in der Kapsel selbst lokalisiert. In der nach van Gieson intensiv rot gefärbten Drüsenkapsel sieht man eine zellig infiltrierte Zone, welche die innersten Kapsellamellen von der übrigen Drüsenkapsel abspaltet. In manchen Drüsen sind gar keine, in andern dort, wo die Infiltrationszone unmittelbar an das verkäste Parenchym heranreicht, höchst spärliche Riesenzellen nachweisbar. Es handelt sich demnach nicht mehr um eine Adenitis, sondern um eine reine Periadenitis, welche man wegen ihrer histologischen Charaktere am besten als demarkierende oder exfoliierende Periadenitis bezeichnet.

Die demarkierende Periadenitis braucht durchaus nicht tuberculöser Natur zu sein, sondern kann ebenso wie bei reiner Anthrakose, auch bei einfacher Nekrose entstehen und stellt eine lediglich durch die Nekrose hervorgerufene reaktive Entzündung dar. Ihre Hauptwirkung ist eine demarkierende und sequestrierende. Eine weitere Wirkung, die durch die reiche Vascularisation des hierbei gebildeten Granulationsgewebes erzielt wird, ist eine teilweise Resorption des nekrotischen Drüseninhaltes. Je nachdem die resorbierende oder die exfoliierende Wirkung überwiegt, kommt es entweder zur Resorption und einfachen Schrumpfung, oder aber zur Perforation. In beiden Fällen wird die Drüsenkapselentzündung lange unterhalten: im ersteren Fall so lange, bis das nekrotische Drüsenparenchym zu Detritus zerfallen und völlig resorbiert worden ist, im zweiten Fall so lange, bis die entstandene Absceßhöhle und Fistel ausgeheilt ist. Nach Beendigung des einen oder des anderen Prozesses verliert die Schrumpfung das Progressive ihres Charakters. Sie wird stationär und schließlich nach dem völligen Schwinden des Entzündungsreizes wird die Narbe rarefiziert (Div. 20).

Hinsichtlich des anatomischen Verhaltens des chronischen Entzündungsprozesses kann man fünf Hauptformen oder Typen unterscheiden: die interglanduläre Paraadenitis, die Broncho-Periadenitis, die Tracheo-Periadenitis, die Mediastino-Periadenitis und die Intertracheo-Mediastinitis diffusa.

Die interglanduläre Paraadenitis. Ebenso wie Riebold[1]) konnte auch ich beobachten, daß der Scheitel mancher Divertikel nicht zu einer Drüse hinzieht, sondern in Regionen fällt, wo zwei schrumpfende Lymphdrüsen nahe aneinander reichen. Nach dem histologischen Befunde ist die Erscheinung so zu erklären, daß die Periadenitis auf das angrenzende Zellgewebe übergreift und eine mehr oder weniger circumscripte Mediastinitis hervorruft, und diese letztere entwickelt sich wieder dort am stärksten, wo sie von mehreren Seiten her unterhalten wird. Dies ist stets der Fall in den zwischen zwei, drei oder mehreren Lymphdrüsen gelegenen Gewebsregionen. Bei oberflächlicher Betrachtung wirkt diese eigentümliche Anordnung so täuschend, daß man glauben möchte, es seien gar nicht die Lymphdrüsen, die einen Zug auf das Divertikel ausüben, sondern ein anderes unsichtbares Etwas, das den Divertikelscheitel gerade zwischen zwei Lymphdrüsen hineinzieht. Höchst wahrscheinlich waren es Bilder ähnlicher Art, welche Ribbert zu der Anschauung veranlaßten, daß „für die Entstehung der Divertikel die schrumpfende Lymphdrüse nicht das allein Maßgebende sein kann".

Die Broncho-Periadenitis entsteht dadurch, daß die Entzündung von der Drüsenkapsel auf die Wand eines Hauptbronchus übergreift. In manchen dieser Fälle gewinnt es den Anschein, als wäre das Divertikel von allem Anbeginn zwischen den Drüsen hindurch zur Bronchuswand gezogen worden, obwohl dies nur als eine Folge der immer weiter um sich greifenden Schrumpfung aufzufassen ist, denn bei dem Fortschreiten derselben wird das Divertikel deshalb zum Bronchus hingezogen, weil in dem ganzen Gewebekomplex der Bronchus das unnachgiebigste, bezw. am meisten fixierte Objekt ist, und das deshalb alles, was einigermaßen nachgeben kann, also auch das Divertikel, an sich heranzieht. Die schrumpfenden Drüsen

[1]) Vergleiche die Beschreibungen der Divertikel 1 und 4 bei Riebold.

sind in vielen Fällen an die Umgebung fester fixiert, als das Divertikel, und daher vollführt das Divertikel, bezw. der Scheitel desselben infolge des Schrumpfungszuges eine Wanderung an den Drüsen vorbei, bezw. zwischen denselben hindurch, in der Richtung zum Bronchus (Divertikel 2 und 11).

Die Tracheo-Periadenitis ist vielleicht die interessanteste dieser Entzündungsformen, weil sie den unmittelbaren Anlaß zur Theorie der kongenitalen Divertikelgenese gegeben hat. Es kommt gar nicht selten vor, daß die Periadenitis weder auf den linken, noch auf den rechten Stammbronchus, sondern auf die Trachealwand selbst übergreift. Das Divertikel liegt dann ziemlich genau in der Mitte zwischen beiden Stammbronchien. Auffallenderweise tritt in diesen Fällen aber nicht die hintere, sondern die vordere Trachealwand durch die Entzündung zum Divertikel in Beziehung. Daß einmal mit der hinteren Trachealwand eine Verwachsung stattgefunden hätte, habe ich in meinen Fällen niemals konstatieren können. Riebold machte bei seinen Divertikeln 9 und 10 dieselbe Beobachtung. Diese Eigentümlichkeit beruht offenbar auf der Anordnung der Gefäße und Lymphbahnen. Insoweit ist die Behauptung Ribberts, der unter seinem Punkt 5 etwas Ähnliches beschreibt, richtig. R. spricht von einem bindegewebigen Strang, der sich gegen die Trachea verfolgen läßt und am Perichondrium inseriert. Leider wird nicht angegeben, wo am Perichondrium. Wahrscheinlich wird es, wie in den Fällen von Riebold und mir, die vordere Trachealwand gewesen sein. Bei den Stammbronchien war es in meinen Fällen immer die mediale Wand. Bei dem Divertikel 27 Riebolds war die Divertikelspitze sogar über den linken Stammbronchus hinüber nach abwärts gezogen. Diese augenfällige Inkonstanz der Insertionsstelle des Bindegewebsstranges spricht sehr gegen die Annahme einer angeborenen Anomalie. Endlich enthält der Bindegewebsstrang (eigentlich Narbenstrang) immer Drüsenspuren, Drüsenreste und in der Regel auch geschrumpfte Lymphdrüsen. Wenn es auch hier und da den Anschein hat, als ob ein großer Teil der Bindegewebsfasern zwischen den Drüsen hindurch zur Trachea verlaufen würde, so kann man sich doch bei genauer Untersuchung stets davon überzeugen, daß auch

diese scheinbar direkt verlaufenden Fasern auf das Innigste mit den geschrumpften Drüsenkapseln verbunden sind. Im übrigen bezweifle ich, daß man derartige von der Spitze direkt zum Perichondrium der Trachea verlaufenden Fasern jemals nachgewiesen hat, denn ich habe etwas Derartiges nie gesehen. In meinen Fällen waren stets geschrumpfte Lymphdrüsen als Zwischenstationen eingeschaltet, selbst wenn der Strang bei makroskopischer Betrachtung frei von Drüsenresten zu sein schien (Divertikel 1 und 12, und Fischers Fall 4, Riebolds Divertikel 7, 9 und 10).

Die Mediastino-Periadenitis scheint seltener zu sein, als die vorgenannten Entzündungsformen. Sie entsteht dann, wenn es weder mit der Trachea, noch mit einem Bronchus zu einer festeren Verwachsung kommt. Die das Divertikel verursachende geschrumpfte Lymphdrüse scheint gleichsam in der Luft zu hängen und kaum für die Traktion verantwortlich gemacht werden zu können. Die genaue mikroskopische Untersuchung ergibt aber, daß die Drüsen, welche das Schrumpfungszentrum bilden, durch strahlenförmig sich verbreitende Bindegewebszüge mit dem umliegenden mediastinalen Zellgewebe verankert und auf diese Weise dem Divertikel gegenüber gewissermaßen zu einem Punctum fixum geworden sind. Ein schönes Beispiel dieser Form ist z. B. Riebolds Div. 4.[1]

Die Intertracheo-Mediastinitis diffusa entsteht in seltenen Fällen. Sie wird augenscheinlich gleichfalls durch entzündlich veränderte Lymphdrüsen hervorgerufen und führt zu einer gänzlichen Ausfüllung des zwischen Trachealbifurkation und Oesophagus gelegenen Raumes durch schwartiges Gewebe. Von der Oesophaguswand wird die Muskelhaut in der ganzen Ausdehnung des Bifurkationsdreieckes fixiert und teilweise durch cirrhotische Induration zerstört. Die Schleimhaut bleibt vollständig erhalten und bewahrt eine geringe Beweglichkeit (Divertikel 22).

[1]) Die Beschreibung lautet: „Von hier (der schwielig verdickten Drüsenkapsel) ziehen strahlenförmig Narbenzüge eine ziemlich beträchtliche Strecke weit nach oben und nach unten ins perioesophageale Gewebe.“ Dieses Divertikel stellt eine Kombination der interglandulären Paraadenitis mit einer Mediastino-Periadenitis dar.

Das Übergreifen der tuberkulösen Lymphdrüsenentzündung auf die Oesophaguswand erfolgt weitaus am häufigsten auf dem Wege der perivasculären und perineuralen Lymphbahnen. Von den perivasculären Lymphwegen aus wird eine produktive Entzündung der Adventitia und schließlich der Intima angeregt. Die adventitielle Wucherung macht das Gefäß starr und unnachgiebig, die Intimawucherung verschließt das Lumen, und zuletzt entsteht aus dem Gefäß ein solides Gebilde. In weiterer Folge gewinnt die adventitielle Wucherung die Oberhand: sie schnürt die Media zusammen, welche nun keinen Platz mehr findet und sich in Längsfalten legen muß. Zur selben Zeit bildet die Intimawucherung einen soliden Achsenstrang. Auf dem Querschnitt solcher Gefäße erscheint die Media als eine sehr zierliche rosettenförmige Figur. Schließlich wird auch die Intimawucherung durch Bindegewebe substituiert. Die Muskelfasern der Media schwinden durch Atrophie, und aus dem ursprünglichen Blutgefäß ist ein solider Bindegewebsstrang geworden, dem man seine Herkunft nicht mehr ansieht. Nur die genaue Verfolgung des Stranges an Serienschnitten vermag uns einen Aufschluß über seine Entstehung zu geben.

Mit der Umwandlung in einen Bindegewebsstrang ist aber der Prozeß nicht zum Stillstand gekommen. Die chronische Entzündung dauert in den peripherischen Teilen an und verbreitet sich auf die Bindegewebsdissepimente der Umgebung, durch fortdauernde Schrumpfung alles heranziehend. Die benachbarten Muskelfasern wurden erdrosselt und gehen durch Atrophie unter dem Bilde einer interstitiellen Myofibrose zu Grunde. Schließlich werden die Teile, welche ursprünglich nur durch das Gefäß miteinander in Verbindung standen, die Lymphdrüse und der Speiseröhrenwand aneinander herangezogen.

Ihrer Entstehung nach ist diese Entzündung ein von den perivasculären Lymphräumen auf die Gefäßwand übergreifender Prozeß. Man kann sie daher als lymphogene Arteriitis obliterans bezeichnen. Sie ist sehr häufig und fast überall in der Umgebung der erkrankten Lymphdrüsen und infolgedessen auch in der Serosa der Speiseröhre anzutreffen. Sie zieht nur deshalb relativ selten schwerere Schädigungen

der Speiseröhrenwand nach sich, weil die Arterien des Oesophagus sehr reich an Anastomosen sind. Mitunter trifft man aber doch auf einen Fall, in welchem die Arteriitis auch die Anastomosen eines beschränkten Bezirkes der Speiseröhrenwand ergriffen hat. Dann stellen sich jene eigentümlichen streifenförmigen Nekrosen ein, welche ich gelegentlich meiner Untersuchungen über die spontane Ruptur der Speiseröhre näher beschrieben habe[1]), und die entweder mit einer Ruptur oder im Falle einer Ausheilung mit dem Schwunde der Muskelhäute an der betroffenen Stelle enden. An solchen Stellen entwickeln sich später Pulsionsdivertikel. Diese Form der übergreifenden Entzündung beginnt als perivasculäre Lymphangitis, geht in eine Arteriitis obliterans über und endet als schrumpfende Bindegewebsnarbe.

Es gibt aber auch noch eine zweite Form der übergreifenden Entzündung, welche dann auftritt, wenn bei der dissecierenden Drüsenkapselentzündung die exfoliierende Wirkung überwiegt. Es kommt dann in der Regel auf dem Wege einer eitrigen Einschmelzung zur Perforation der nekrotischen Drüsenparenchymmassen in die Luftwege, die großen Gefäße oder in die Speiseröhre. Im letzteren Fall entsteht eine Bronchialdrüsenfistel des Oesophagus oder Oesophagusfistel (Starck).

In diesen Fällen beschränkt sich das Übergreifen der Entzündung keineswegs auf präexistente Bahnen, sondern die Entzündung verbreitet sich in der Regel vermöge der mortificierenden Wirkung hinzugekommener pyogener Bakterien am raschesten nach der Seite des geringsten Widerstandes, d. i. dorthin, wo die am leichtesten mortificierbaren Gewebe (lockeres Zellgewebe) liegen. Da nach Etablierung eines eitrigen Prozesses auch die Schwerkraft als beeinflussendes Moment zur Wirkung gelangt, indem die intensivste Mortificierung in der Hauptrichtung nach abwärts erfolgt, so findet auch der Durchbruch in das Speiseröhrenlumen vorzüglich in der Richtung nach abwärts statt.

Auf diese Weise kommt eine Ähnlichkeit in der Anordnung des schließlichen Divertikeltrichters mit den auf die

[1]) Dieses Archiv 162. Bd.

erstangegebene Weise entstandenen Traktionsdivertikeln zustande. Diese Ähnlichkeit ist aber nur äußerlich, denn die Entstehungsweise beider Arten von Traktionsdivertikeln ist beträchtlich verschieden.

Mitunter kommt es auch vor, daß in ein auf eine der vorerwähnten Arten entstandenes, also schon bestehendes Traktionsdivertikel eine einschmelzende Drüse perforiert und so an der Spitze des Divertikels erst secundär eine Fistel entsteht, welche dann bei ihrer Ausheilung das bestehende Traktionsdivertikel noch mehr vergrößert. In den meisten Fällen läßt es sich unschwer feststellen, ob das Divertikel durch die Perforation entstanden ist (secundäres Traktionsdivertikel), oder ob die Perforation in ein schon bestehendes (primäres) Traktionsdivertikel erfolgt ist. Im ersteren Fall ist die Perforationsöffnung oder Narbe fast immer an der Spitze des Divertikels gelegen, im letzteren Fall dagegen neben der Spitze oder ganz in einer gedehnten Seitenwand.

Zu den übergreifenden Entzündungen, welche sich nicht an bestimmte Bahnen halten, gehören alle Abscesse, welche, von Nachbarorganen ausgehend, in die Speiseröhre durchbrechen. Hierher gehört vielleicht der von Chiari mitgeteilte Fall, in welchem ein von der Schilddrüse ausgehender 1 cm langer und 5 mm dicker Narbenstrang mit einer haselnußgroßen, sackartigen Ausstülpung des Oesophagus in Verbindung stand. Kiesel beschreibt unter anderem einen Fall, wo im Anschluß an eine Brustwirbelcaries eine eitrige Mediastinitis entstand, die zum Durchbruch in die Speiseröhre führte.

Ob endlich noch eine primäre Entzündung des mediastinalen Zellgewebes ohne Beziehungen zu den Lymphdrüsen, eine sog. idiopathische Mediastinitis vorkommt, die zur Divertikelbildung führt, muß dahingestellt bleiben. In der Literatur finden sich darüber nur spärliche Angaben mehr spekulativer Natur ohne Zitierung von Belegfällen, so bei Zenker und Starck.

Ebenso muß es dahingestellt bleiben, ob Degeneration und atrophische Veränderungen, z. B. fettige Degeneration der Muskelfasern, zu einem umschriebenen Muskeldefekt und damit zur Divertikelbildung führen kann. wie manche

Autoren das anzunehmen scheinen. Für ein derartiges Vorkommnis finden sich in der Literatur keine Belegfälle. Ich selbst beobachtete nur einen Fall von Degeneration der inneren Lagen der Ringmuskelhaut bei croupöser Pneumonie.

So fand ich bei einem 56jährigen, an croupöser Pneumonie verstorbenen Manne in der Höhe der Bifurkation eine eigentümliche Degeneration der inneren Schichten der Ringmuskelfasern. Bei der Färbung nach van Gieson zeigten dieselben Verlust der Querstreifung und der Kerne. Stellenweise waren in der Muskelsubstanz der Kernform ähnliche Vakuolen sichtbar. Die degenerierten Muskelfasern zeigten eine auffallende blaßbraune Färbung und einen Zerfall in homogene Schollen. Da die Farbreaktion dem Verhalten bei hyaliner und amyloider Degeneration nicht entspricht, dürfte diese Veränderung noch am ehesten mit dem zu identifizieren sein, was man als wachsartige Degeneration zu bezeichnen pflegt.

Über die Beziehung von traumatischen (Sondierungs-)Verletzungen zur Entstehung von Divertikeln brachte Fischer eine interessante Mitteilung, doch handelt es sich in Ermangelung von Belegfällen für den tatsächlichen Übergang solcher abgeheilter Verletzungen in Divertikel diesmal wirklich nur um eine reine Theorie.

Seit Zenker findet sich bei fast allen Autoren die Angabe, daß auch weiche, in Traktionsdivertikeln stagnierende Speisereste in Zersetzung übergehend als Entzündungsreiz wirken, und eine Ulceration und schließlich eine Perforation in die benachbarten und mit der Speiseröhrenwand verlöteten Drüsen herbeiführen können. wodurch in weiterer Folge ein Drüsenabsceß mit Perforation in den Bronchialbaum und consecutiver Lungengangrän entsteht. Diese Auffassung kann nur dort zutreffen, wo in den Traktionsdivertikeln Verletzungen durch scharfkantige Fremdkörper (Knochensplitter, Fruchtkerne und dergleichen) entstanden sind („verwundende Ingesta“ Rokitanskys).

Diese Anschauung vertritt auch Starck, indem er für diese Möglichkeit nur Rokitanskys Fall als sicheren Belegfall anführt. Im allgemeinen ist aber die genannte Auffassung entschieden irrig. Wenn die in einem an der Spitze in der Regel bindegewebig sklerosierten Traktionsdivertikel stagnierenden geringen Speiseteile durch Zersetzung Entzündung und Perforation bewirken sollen, so müßte dieser Vorgang am häufigsten bei den fast immer nach abwärts gerichteten Pulsionsdivertikeln beobachtet werden, in welchen doch ungleich größere Mengen von Speiseresten stagnieren und der Zersetzung anheimfallen. Die Erfahrung beweist gerade das Gegenteil, nämlich daß die Zersetzung weicher. stagnierender Speisemassen in den Divertikeln für die Entstehung einer Perforation völlig belanglos ist. Das Perforierende sind fast immer

die zwischen Bronchialbaum und Oesophagus gelegenen Drüsen. Die ursprünglich einfach nekrotische oder käsige Drüse wird erst durch Sekundärinfektion vom Oesophagus aus in eine jauchige Absceßhöhle umgewandelt. Für den Endeffekt ist es hierbei ziemlich gleichgiltig, in welches Kanalsystem die Lymphdrüse zuerst durchbricht. Riebold gibt hinsichtlich seiner Divertikel 30 und 31 an, daß stagnierende Speisereste Anlaß gaben zur Perforation der Divertikel in die Lymphdrüsen und weiterhin in den Bronchus. Auch in diesen Fällen waren zweifellos die Lymphdrüsen das Perforans.

III. Systematik der Vorderwand-Divertikel.

Fast alle Divertikel des Oesophagus mit Ausnahme der epicricoidalen Pulsionsdivertikel sind an der vorderen Hälfte der Peripherie des Oesophagusschlauches gelegen. Die außerordentlich seltenen, an der Hinterwand gelegenen Divertikel (von 1877 bis 1903 nur 1 Fall von Zenker-Kiesel: in den Oesophagus perforierter Absceß nach Wirbelcaries) stehen zu dem anatomischen und histologischen Bau, sowie zu seiner Entwicklungsgeschichte in keiner Beziehung, weshalb sie hier nicht berücksichtigt werden.

Das folgende Schema veranschaulicht eine Einteilung, welche möglichst alle so überaus verschiedenartigen, in den letzten dreißig Jahren seit Zenker bekannt gewordenen Divertikelformen berücksichtigt.

Angeborene Divertikel.[1]

a) Diverticulum congenitum globosum,
b) Diverticulum congenitum conoideum,
c) Diverticulum congenito-acquisitum,
d) Diverticulum acquisitum per fabricam congenitam und Diverticulum pleuro-oesophageum.

Erworbene Divertikel.

A. Echte Divertikel.

I. Reine Divertikelformen:
  1. Traktionsdivertikel,
    a) primäre Traktionsdivertikel,
    b) secundäre (obsolete Bronchialdrüsenfisteln),

[1]) Diesen sind auch die aus angeborenen Anlagen im späteren Leben entstandenen Divertikel beigezählt.

c) andere Formen (unregelmäßige Adhäsionen, Narben usw.
2. Primäre Pulsionsdivertikel.

II. Mischformen oder Traktions-Pulsions-Divertikel.
1. Traktionsdivertikel mit Wandbruch,
2. kombinierte Divertikel,
3. secundäre Pulsionsdivertikel.

B. Unechte oder Pseudodivertikel.

I. Akute,
II. chronische Pseudodivertikel (einschließlich der intramuralen und dissecierenden Divertikel).

Die angeborenen Divertikel.

Unter den angeborenen Divertikeln lassen sich vier ziemlich gut charakterisierte Arten unterscheiden.

Die erste Art, Diverticulum congenitum globosum, bilden die angeborenen Divertikel im engsten Sinne des Wortes. Sie haben eine rundliche Form und sehen äußerlich den Pulsionsdivertikeln sehr ähnlich, unterscheiden sich jedoch von diesen dadurch, daß sie keine histologischen Merkmale der Pulsion aufweisen. Das erste derartige, bis jetzt beobachtete Divertikel (15) erfüllt die von Starck für congenitale Divertikel aufgestellte Forderung eines kontinuierlichen Muskelüberzuges. Der Muskelsack ist größer als der Schleimhautsack. Den dritten auffälligen Befund bildet das zum Teil zwischen Muskel- und Schleimhautsack befindliche gallertige Gewebe mit seinen äußerst zarten und locker gewellten und geringelten Fasern, sowie seinen zahlreichen, unverhältnismäßig zartwandigen Gefäßen, wie wir es in solcher Beschaffenheit sonst nur in der foetalen Wachstumsperiode vorfinden.

Eine zweite Art, Diverticulum congenitum conoideum, stellen die an der Bifurkation gelegenen angeborenen zelt- oder trichterförmigen Divertikel dar, wenn — ihr Vorkommen einmal in einer jeden Zweifel ausschließenden Weise festgestellt sein wird. In der Literatur existiert nur der Vigotsche Fall, der aber nicht ganz eindeutig ist. Klebs brachte seine diesbezügliche Angabe ohne eigenen oder fremden Belegfall.

Nach Eppinger würden diese Divertikel eine Art Hemmungsbildung vorstellen. Die neueren Lehren über die cranialwärts fortschreitende Abschnürung des Respirationsrohres von der Speiseröhre (Hertwig, Schultze) würden hiermit durchaus nicht im Widerspruch stehen, wie Hausmann glaubt, weil es unverständlich wäre, warum Mißbildungen gerade nur am Ende der Abschnürungsstrecke möglich sein sollten. Hierfür läßt sich meines Erachtens eine stichhaltige Begründung nicht geben.

In jüngster Zeit hat Fischer einen Beitrag zu dieser Divertikelart geliefert (Fall 4). Doch ist sein Fall nicht beweisend, weil eine Untersuchung an Serienschnitten (anscheinend eine mikroskopische Untersuchung überhaupt) ausständig ist und die makroskopische Betrachtung, ja sogar die mikroskopische Untersuchung nur willkürlich ausgewählter Schnitte erfahrungsgemäß zu großen Irrtümern führt.

Eine dritte Art, Diverticulum congenito-acquisitum, bilden jene Fälle, in welchen angeborene, ursprünglich nur kleine Divertikel durch postfoetal hinzugetretene Pulsion so erheblich vergrößert wurden, daß sie derselben ihre endliche Form und Größe verdanken. Sie haben die Form von Pulsionsdivertikeln und unterscheiden sich von den rein erworbenen Pulsionsdivertikeln nur dadurch, daß die Muskelhaut ein ungewöhnlich großes Areal der Divertikelwand einnimmt. Wenn das im Divertikel vorhandene Muskelhautmaterial das zu einem regulären Verschluß der Mündung nötige Ausmaß bei Rekonstruierung der normalen Muskelhautdicke noch ganz erheblich überschreitet, muß man annehmen, daß schon kongenital ein Überschuß an Muskelhaut, i. e. ein kleines Divertikel, vorhanden war, welches durch postfoetale Pulsion schließlich seine nunmehrige Größe erreicht hat. Wo diese Verhältnisse so evident sind, wie beim Divertikel 18, kann über die Auffassung kaum ein Zweifel bestehen. Hierher gehört auch Riebolds Divertikel 46.

Bedeutend schwieriger ist die richtige Deutung in jenen Fällen, bei welchen ein Überschuß an Muskelmaterial nicht nachgewiesen werden kann (Divertikel 16 und 17). Will man diese Divertikel als congenitale auffassen, so bleibt nur eine Erklärung: es handelte sich ursprünglich um angeborene kleine Schleimhauthernien, die durch postfoetale Pulsion vergrößert wurden. Daß die Schleimhaut durch Pulsion ganz gewaltig ausgedehnt werden kann, bezeugen die Krankengeschichten der pharyngo-oesophagealen (epicricoidalen) Pulsionsdivertikel. Von

diesem Gesichtspunkt wäre die obige Annahme zulässig. Das Hindernis einer Entscheidung liegt nur in dem Mangel von Schleimhauthernien-Befunden bei Neugeborenen. Da aber seit ungefähr 30 Jahren die Aufmerksamkeit der Obducenten mit völlig negativem Erfolge auf diese Dinge gerichtet ist, so ist die Wahrscheinlichkeit außerordentlich groß, daß angeborene Schleimhauthernien der Speiseröhre nicht vorkommen und derartige Divertikel demnach als erworbene zu betrachten sind.

Eine vierte Art, Diverticulum acquisitum per fabricam congenitam, bildet gleichsam den Übergang von den angeborenen zu den erworbenen Divertikeln. Das Divertikel ist nicht als solches angeboren, sondern hat sich aus einer „angeborenen Anlage", einer „schwachen Wandstelle" heraus entwickelt. Eine Grenze zwischen diesen und den erworbenen Divertikeln ist dadurch gegeben, daß die letzteren stets von den natürlichen Gefäß- und Nerveneintrittsstellen ihren Ausgang nehmen (Divertikel 19 und 21), während bei den aus angeborenen Anlagen hervorgegangenen Divertikeln solche Beziehungen nicht nachzuweisen sind und es sich um angeborene Muskeldefekte handelt (Riebolds Divertikel 46).

Endlich könnten hierher noch jene Traktionsdivertikel gezählt werden, bei welchen ein Musculus pleuro-oesophageus die Bahn für das Übergreifen einer chronischen Entzündung auf die Oesophaguswand bildet (Riebolds Div. 5 und 6). Ich selbst beobachtete in einem Fall ein bohnengroßes Pulsionsdivertikel neben dem Abgang der Fasern eines M. pleuro-oesophageus.

Die erworbenen Divertikel.

Man unterscheidet zunächst echte und unechte Divertikel, je nachdem sie Schichten der Speiseröhrenwand enthalten oder nicht.[1]) Die Epithelauskleidung gilt nicht als Schichte der Speiseröhrenwand, weil auch pathologische Hohlräume nachträglich eine Epithelauskleidung erhalten können. Die

[1]) Oekonomides gebraucht die Bezeichnung „unecht" für alle Divertikel, welchen die Muskelhaut fehlt. Diese Auffassung ist unrichtig, denn das Kriterium des Divertikels ist die circumscripte Raumvergrößerung des Speiserohres. Diese ist entweder eine wirkliche, echte, durch Ausweitung der Rohrwand, oder nur eine scheinbare, unechte, durch Kommunikation mit

Schleimhaut darf nur dann als Wandschichte der Speiseröhre angesehen werden, wenn sie im allgemeinen, abgesehen von kleineren Narben) einen regulären Bau besitzt, denn sie kann in seltenen Fällen auch neugebildet sein, was sich aber in der Regel durch einen Mangel der Papillen, sowie durch eine große Defektuosität oder einen völligen Mangel der Muscularis mucosa verrät.

A. Echte Divertikel.

I. Reine Divertikelformen.

1. Traktionsdivertikel.

Traktionsdivertikel sind Ausweitungen der Speiseröhre, die durch einen an einer circumscripten Wandstelle ansetzenden Zug nach außen entstanden sind (Zenker).

Sie finden sich in jeder Höhe. Bevorzugt erscheint jedoch die Gegend der Bifurkation. Ihre Form ist entweder trichterförmig, oder taschenförmig, oder flachgrubig (Zenker), oder rundlich, wie bei Pulsionsdivertikeln (Divertikel 21). Die Spitze des Trichters kann nach aufwärts, seltener abwärts oder seitwärts verzogen sein. Die Ursachen bilden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle chronisch entzündliche Affektionen der Lymphdrüsen, die am häufigsten durch Tuberkulose und Anthrakose, seltener durch andere Schädigungen (Chalikose usw.) hervorgerufen werden.

a) Primäre Traktionsdivertikel.

Primäre Traktionsdivertikel sind solche Divertikel, welche in der in der Nähe der Speiseröhrenwand lokalisierte Entzündung und nachfolgende Schrumpfung mit Herauszerrung der an den Entzündungsherd fixierten Speiseröhrenwand entstehen.

Die Bezeichnung „primär" bezieht sich nicht auf die Divertikelform, sondern auf die Entstehung des Zuges. Der Zug

einem benachbarten Hohlraum. Daher erscheint die Bezeichnung „echtes" und „unechtes" Divertikel nur in diesem Sinne zulässig. Wieviel und welche Wandschichten der Speiseröhre am Aufbau beteiligt sind, ist hierbei gleichgiltig. Unbedingt erforderlich für die Konstituierung eines „echten" Divertikels ist demnach nur eine präexistente (i. e. nicht neugebildete) Schleimhaut.

entsteht durch eine entzündliche Schrumpfung, die man sinngemäß auch als primäre entzündliche Schrumpfung bezeichnen kann.

b) Secundäre Traktionsdivertikel.

Secundäre Traktionsdivertikel sind trichterförmige Auszerrungen der Speiseröhrenwand, welche durch narbige Retraktion einer ausheilenden Bronchialdrüsenfistel entstanden sind.[1])

Die Bezeichnung „secundär" bezieht sich wiederum auf die Entstehung des Zuges, der erst nach Mortificierung und Ausstoßung des nekrotischen Gewebes sich als Narbenzug darstellt. Bei den secundären Traktionsdivertikeln bildet der Fistelgang, bezw. das um denselben herum sich entwickelnde fibröse Gewebe, also eine Neubildung, die Verbindung: Lymphdrüse—Speiseröhre. Wenn ein Vergleich zulässig ist, so könnte man sagen, daß bei den primären Traktionsdivertikeln der Zusammenhang zwischen Lymphdrüse und Speiseröhre ein mehr natürlicher (Gefäß- und Nervenscheiden), bei den secundären Traktionsdivertikeln hingegen ein mehr gewaltsamer (Fistelgang) ist. Mit anderen Worten: es muß zur Erzeugung eines secundären Traktionsdivertikels erst auf dem Umwege durch einen Einschmelzungsprozeß eine neue und unnatürliche Verbindung zwischen Lymphdrüse und Oesophagus geschaffen werden, damit sich in der Folge überhaupt eine Traktionswirkung einstellen kann.

c) Andere Formen von Traktionsdivertikeln.

Die primären und secundären Traktionsdivertikel stellen der Zahl nach die beiden Hauptformen der an der Vorderwand der Speiseröhre beobachteten Traktionsdivertikel dar. Sie sind in gewissem Sinne für die Speiseröhre spezifisch, denn sie resultieren aus den eigentümlichen Beziehungen der Lymphdrüsen zum Oesophagus. Alle übrigen Formen von Traktionsdivertikeln die flachgrubigen, taschenförmigen, rundlichen usw. besitzen nichts für den Oesophagus Charakteristisches, denn sie werden in ähnlicher Weise auch an anderen Hohlorganen (Magen und Darm) beobachtet (z. B. Divertikel 5, 6, 7, 13, 14 und Riebolds Divertikel 23).

[1]) Sekundäre Perforationen in ein primäres Divertikel sind in der Regel leicht zu erkennen. Vergl. das oben gesagte.

2. Primäre Pulsionsdivertikel.

Primäre Pulsionsdivertikel sind solche Ausstülpungen der Speiseröhrenwand, welche von allem Anbeginn nachweislich durch Druck von innen entstanden sind.

Der Nachweis einer stattgehabten Pulsion ergibt sich aus dem histologischen Befund in überzeugender Weise. Von den Initialstadien der Pulsionsdivertikel sind jene den erworbenen zuzuzählen, bei welchen sich Beziehungen zu Gefäß- und Nervenlücken nachweisen lassen (Divertikel 19 und 21), während die übrigen in die vierte Kategorie der angeborenen Divertikel fallen.

II. Mischformen oder Traktions-Pulsionsdivertikel.

Traktions-Pulsionsdivertikel sind, wie ihr Name besagt, Divertikel gemischter Entstehung.

Bei dem großen Formenreichtum dieser Gruppe läßt sich ein orientierender Überblick nur in der Weise gewinnen, daß man die markantesten Formen als Haupttypen herausgreift. Ihre Definitionen sind nachstehend wiedergegeben.

1. Traktionsdivertikel mit Wandbruch

sind in ihrer äußeren Form vollkommen erhaltene Traktionsdivertikel, die jedoch an einer circumscripten Wandstelle des Trichters eine secundäre, blasenartige Schleimhautausstülpung tragen.

Diese Divertikel machen im Leben keine Symptome und zeigen keine bemerkenswerte Tendenz zur Vergrößerung. Sie bilden vielmehr nur gelegentliche Nebenbefunde bei den Sektionen und stehen daher den einfachen Traktionsdivertikeln sehr nahe. Eine eigene Beobachtung steht mir leider nicht zur Verfügung. Fälle dieser Art wurden berichtet von Tiedemann, Tetens und Ritter.[1])

2. Kombinierte Divertikel

sind Ausstülpungen der Speiseröhrenwand, bei welchen Traktion und Pulsion gleichzeitig und gleich-

[1]) Zusammengestellt und auszugsweise wiedergegeben im Deutschen Arch. f. klin. Med. 67. Bd. Zur Lehre von den Oesophagusdivertikeln.

mäßig, jedoch an verschiedenen Teilen derart wirksam sind, daß eine Kombination beider charakteristischer Ausweitungsformen mit einem fließenden Übergang entsteht.

Beispiele sind Divertikel 20 und das Divertikel 39 Riebolds.

3. Secundäre Pulsionsdivertikel

sind solche rundliche Ausstülpungen der Speiseröhrenwand, welche dadurch entstanden sind, daß ein ursprüngliches Traktionsdivertikel im Laufe der Zeit durch stetig einwirkende Pulsion völlig in ein rundliches Divertikel umgewandelt wurde, welches alle histologischen Merkmale der Pulsion aufweist, jedoch aus einzelnen Anzeichen die Abstammung von einem Traktionsdivertikel erkennen läßt. Solche Anzeichen sind insbesondere die lockere Fixierung der Divertikelkuppe und die eigentümlich eiförmig zugespitzte Form der Kuppe. Oekonomides hat Divertikel abgebildet (Fall 1 und 5), die ein gutes Beispiel für diese Gruppe sind. Von ihm stammt auch die Bezeichnung „Traktions-Pulsionsdivertikel“ für die Formen dieser engeren Gruppe. Riebolds Divertikel 40 gehört gleichfalls in diese Gruppe.

Bei der Entstehung der secundären Pulsionsdivertikel wirken Traktion und Pulsion in zeitlicher Aufeinanderfolge und das Traktionsdivertikel wird in toto in ein Pulsionsdivertikel umgewandelt.

Die secundären Pulsionsdivertikel machen sich, sobald sie eine gewisse Größe erreicht haben, schon im Leben durch Krankheitssymptome bemerkbar. Sie besitzen eine beträchtliche Tendenz zur Vergrößerung, können die Deglutition in lebenbedrohender Weise beeinträchtigen (Kelling) und durch Inanition zum Tode führen (Berg, Oekonomides). Sie stehen durch diesen Verlauf den epicricoidalen Pulsionsdivertikeln sehr nahe.

Die Frage, ob zwischen den letztgenannten drei Typen Übergänge möglich sind, muß theoretisch bejaht werden. In der Praxis bei den Sektionen treffen wir aber immer Formen, welche sich eng an eine der drei Haupttypen anschließen.

B. Unechte oder Pseudodivertikel.

Unechte oder Pseudodivertikel sind solche mit der Speiseröhre kommunizierende Hohlräume, welche keine Wandschichten derselben nachweisen lassen.

Eine scheinbare Ausnahme von dieser Definition bilden jene pathologischen Hohlräume, welche ganz oder nur teilweise intramural gelegen sind (Divertikel 23). Man kann sie als intramurale und dissecierende Divertikel bezeichnen.

I. Akute Pseudodivertikel.

Akute Pseudodivertikel sind mit der Speiseröhre kommunizierende Höhlen, welche durch eitrige Einschmelzungen oder durch regressive Metamorphosen oder durch Zerfall von Neubildungen entstanden sind.

Fälle dieser Art wurden berichtet von Meißner, Bristowe, Reincke, Chulybaeus u. a.[1])

II. Chronische Pseudodivertikel.

Chronische Pseudodivertikel sind durch ähnliche Prozesse wie die akuten verursachte Höhlen, die aber schon geraume Zeit bestehen und infolgedessen mit granulierendem Gewebe ausgekleidet und von einer mehr oder weniger ausgebildeten fibrösen Kapsel umsäumt sind, oder aber es sind Höhlen, die sich von Anbeginn chronisch entwickeln, wie dies in manchen Fällen von langsam fortschreitenden Krankheiten (Tuberkulose) vorkommt.

Einen Fall dieser Art, durch äußerst chronisch verlaufende Tuberkulose verursacht, veranschaulicht das Divertikel 23.

Weitere Fälle dieser Art haben Hoffmann, Lürman u. a. beschrieben.[2])

Bei Beurteilung dieser Divertikel kommt man ohne genaue mikroskopische Untersuchung unmöglich zu einem sicheren Resultat, denn mit freiem Auge kann man Schleimhaut und die glatte, glänzende Wand einer chronischen Absceßhöhle nicht immer voneinander unterscheiden. So unterliegt es für mich keinem Zweifel, daß jenes Divertikel, welches

[1]) Zusammengestellt und auszugsweise wiedergegeben im Deutschen Arch. f. klin. Med. 67. Bd. a. a. O. Darunter auch ein vom Verfasser beobachteter Fall.

[2]) Referiert im Deutschen Arch. f. klin. Med. 67. Bd. a. a. O.

Starck auf Seite 20 und 30 seiner Monographie als eigentümlich kompliziertes Traktionsdivertikel beschreibt, in Wirklichkeit ein Pseudodivertikel ist. Auch ich hielt bei der makroskopischen Untersuchung das Divertikel 23 schon wegen seiner trichterartigen Form und seiner glatten, glänzenden Wandung trotz des eigentümlichen gitterförmigen Balkenwerkes für ein Traktionsdivertikel, bis mich die genaue mikroskopische Untersuchung eines Besseren belehrte.

Literatur.

Starck, Die Divertikel der Speiseröhre. Leipzig 1900. (Verzeichnis der gesamten Literatur bis 1900.)

Rosenthal, Die Pulsionsdivertikel des Schlundes. Leipzig 1902.

Ribbert, Zur Kenntnis der Traktionsdivertikel des Oesophagus. Dieses Archiv 167. Bd.

Hausmann, Zur Anatomie und Pathogenese der Divertikel der vorderen Oesophaguswand. Dieses Archiv 168. Bd.

Riebold, Ein Beitrag zur Lehre von den Oesophagusdivertikeln. Dieses Archiv 173. Bd.

Fischer, Über Sondierungsverletzungen und Divertikel des Oesophagus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 78. Bd.

XIV.
Kleine Mitteilung.

Kritisches zur Frage der Gangrène foudroyante und der Schaumorgane.

Eine Erwiderung an E. Fränkel.

Von

Stabsarzt Dr. Westenhoeffer, kmdrt. zum Pathologischen Institut Berlin.

In den „Ergebnissen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere“ (Lubarsch-Ostertag). VIII. Jahrgang 1904[1]) unterzieht E. Fränkel meine Auffassung über Gasphlegmone und Schaumorgane[2]) einer scharfen und ablehnenden Kritik, er bezeichnet dieselbe als Irrlehren.

[1]) Über die Ätiologie und Genese der Gasphlegmonen, Gascysten und der Schaumorgane des menschlichen Körpers.

[2]) Über Schaumorgane und Gangrène foudroyante. Dieses Arch. Bd. 168 1902 und: Weitere Beiträge zur Frage der Schaumorgane und der Gangrène foudroyante, cadaveröse Fettembolie der Lungenkapillaren. Dieses Arch. Bd. 170, 1902.

Das Studium der Literatur hätte mich auf das Falsche meiner Auffassung hinweisen müssen, auch wäre in „meiner Abhandlung nirgends davon die Rede, daß ich einen einzigen Fall von Gasgangrän klinisch und anatomisch, bezw. bakteriologisch zu untersuchen Gelegenheit gehabt hätte, ich hätte „lediglich an der Hand spekulativer Betrachtungen" mir meine Meinung gebildet."

Zunächst weise ich darauf hin, daß ich in meiner zweiten Arbeit ausdrücklich betont habe, daß ich einen Fall von Gasgangraen selbst zu beobachten keine Gelegenheit gehabt habe, daß ich also, was man aus Fränkels Worten schließen könnte, diese Tatsache nicht verschwiegen habe.

Was den Vorwurf der mangelhaften Literaturkenntnis betrifft, so weise ich diesen ganz entschieden zurück, da ich mir gerade einbilde, dieselbe sehr gründlich und zwar ganz besonders auch der älteren Zeiten studiert zu haben, wobei es mir ja auch gelungen war, jenen Kirkland als ersten Beschreiber der in Frage stehenden Affektion entdeckt zu haben. Gerade das Studium der Literatur, soweit sie mir überhaupt zugängig war, hat mich ja zu meiner von Fränkel abweichenden Anschauung geführt, eine Anschauung, die im großen und ganzen nicht so abgrundtief von der seinigen getrennt ist, wie er annimmt. Meine beiden Veröffentlichungen über diesen Gegenstand sind als eine Einheit zu betrachten und können nicht voneinander getrennt werden. Fränkel stützt sich in seiner Kritik ganz wesentlich auf die erste, während ich doch gerade in der zweiten die Gedanken der ersten weiter entwickelte und, so weit es mir das zur Verfügung stehende Material gestattete, modifizierte, ja, ich meine, die zweite hat er nicht genau genug gelesen.

Daß ich im übrigen sehr wohl imstande war, ohne einen einzigen Fall gesehen zu haben, das Bild der Gasgangrän in mich aufzunehmen und von ähnlichen Krankheitsvorgängen zu unterscheiden, muß mir F. selbst zugestehen, denn nirgends erhebt er diesen Vorwurf gegen mich, den er gegen so viele andere, die solche Krankheiten zu beobachten Gelegenheit hatten, erhebt, ich glaube, daß ich mindestens so kritisch bin wie er, indem ich aus klinischen und pathologisch-anatomischen Gründen das Krankheitsbild des malignen Ödems schon in meiner ersten und noch mehr in meiner zweiten Arbeit scharf vom Gasbrand unterscheide und die Trennung verlange.

Der Unterschied zwischen F. und mir in der Auffassung der Bedeutung des Bac. phlegm. emphysemat. liegt einzig und allein darin, daß nach der üblichen bakteriologischen Definition F. ihn für infectiös, virulent, ich nur allgemein für pathogen halte, d. h. nach F.'s Meinung ist der Bac. imstande, wenn er irgendwo beim gesunden Menschen ins gesunde Gewebe gelangt, sowohl lokale als auch Allgemeinerkrankung hervorzurufen, während nach meiner Auffassung der Bac. im gesunden Gewebe sich nicht entwickeln kann, aber auf einem veränderten Gewebe, in der Mehrzahl der Fälle toten Gewebe, sich ansiedeln und durch seine Stoffwechselprodukte Krankheit erregen kann. Die ihm zukommende Eigen-

schaft, Gas zu bilden, gestattet ihm, sich im Gewebe zu verbreiten, da durch die Gasbildung eine schwere Alteration der Gewebe hervorgerufen wird. Meiner Meinung nach gibt es kein Bakterium, das geeigneter ist, um den Begriff des Nosoparasitismus (Liebreich) zu definieren als den Fränkelschen Gasbacillus.

Die Gründe, die F. gegen meine Auffassung ins Feld führt, sind 1. das Tierexperiment, 2. eine Anzahl von Fällen, in denen nach harmlosen subkutanen Infusionen und Injektionen und „nach relativ unbedeutenden chirurgischen Eingriffen, so nach der Unterbindung der A. femoral. wegen Aneurysma, nach der Operation einer eingeklemmten Littreschen Hernie, nach der Entfernung des Wurmfortsatzes“ das Auftreten von Gasgangrän beobachtet worden ist.

Was das Tierexperiment, das überhaupt nur bei zwei Tieren, dem Meerschweinchen und dem Sperling, in jedem Fall gelingt, betrifft, so habe ich die Tatsache des Gelingens nie bestritten, im Gegenteil behauptet, daß, wenn es nicht gelingt, daß man dann vielleicht nur einen Verwandten des Fränkelschen Bacillus (meine zweite Arbeit S. 524) oder in ihrer Giftigkeit herabgesetzte Bazillen vor sich habe (S. 537). Aber ich bestreite dem Tierexperiment in diesem Falle die Beweiskraft. Wenn wir unter so vielen Tieren absolut sicher nur das Meerschweinchen und den Sperling infizieren können, so ist damit noch nicht die Virulenz des Bakteriums für den Menschen bewiesen. Um dies zu beweisen, bedürfen wir einwandsfreier klinischer Beobachtung am Menschen neben dem Tierexperiment. Wie steht es nun mit diesen? F. gibt zu, daß die überwiegende Mehrheit, ja mit wenigen Ausnahmen fast alle Fälle von Gasbrand sich anschließen an schwere Verletzungen oder als Komplikation bei anderweitigen Infektionen, als Mischinfektion auftreten. Diese unwiderlegbare Tatsache hatte mich veranlaßt, in beiden Arbeiten nur von der Ansiedelung des Gasbacillus auf totem, aus der Zirkulation entferntem Gewebe zu sprechen.

Was die oben angeführten chirurgischen Eingriffe betrifft, so kann ich dieselben nicht für so unbedeutend halten, wie F. dieses tut. Es gibt noch Chirurgen, welche die Exstirpation des Wurmfortsatzes, der doch immer entweder krank ist oder doch war, für etwas mehr halten als einen einfachen Hautschnitt: und eine eingeklemmte Hernie, auch wenn es nur eine Littresche ist, stellt doch immer mindestens erhebliche Zirkulationsstörungen in dem betreffenden Abschnitt dar, garnicht davon zu reden, wie groß die Zirkulationsstörung nach Unterbindung einer A. femoral. ist. Aber schon diese Fälle zeigen, daß ich — und dafür bin ich F. sehr dankbar — das Gebiet der Disposition für die Ansiedlung des Gasbacillus zu eng gefaßt hatte.

Die Fälle von Gasbrand nach subkutanen Infusionen und Injektionen waren mir zum Teil ebenfalls schon bekannt, insbesondere die von Welch mitgeteilten. Ich hatte geglaubt, sie in die Gesamtheit einschließen zu können auf Grund der Beobachtung, die man bei Sektionen häufig genug

machen kann, daß sowohl im Anschluß an Infusionen als auch an Injektionen sich manchmal recht ausgedehnte Blutungen im Gewebe vorfinden, daß zudem durch die Infusionen eine erhebliche, länger dauernde Auseinanderdrängung des subkutanen Gewebes mit gleichzeitiger lokaler Anämie vorhanden ist, drei Punkfe, welche mir genügend erschienen, um eine Ansiedlung und Vermehrung des Gasbacillus zu ermöglichen. F. selbst bringt mich noch auf einen ganz anderen, und wie ich glaube wichtigen Gedanken, der eigentlich im Anschluß an die Besprechung des malignen Ödems ungemein nahe lag. Bei dem malignen Ödem nahmen R. Koch, Brieger und Ehrlich[1]) an, daß die Krankheit nur entstehen konnte, weil auf Grund des bestehenden Grundleidens — in jenen Fällen handelte es sich um Typhus abd. — der Organismus seiner natürlichen Immunität gegen den Bac, des malignen Ödems beraubt wäre, oder mit anderen Worten der Bac. des malignen Ödems konnte sich nur entwickeln und Wirkungen hervorrufen, weil der Körper jener Menschen bereits hochgradig krank war. Ob die Wirkung nun eintrat, weil die Immunität fehlte oder weil die Gesamtwiderstandskraft erheblich herabgesetzt war, will ich nicht entscheiden, jedenfalls ein klassischer Fall von Nosoparasitismus. Genau so mag es in dem von F. gegen mich angeführten Falle auch gewesen sein, oder will er vielleicht in Abrede stellen, daß bei „Cholera, Magen- und Speiseröhrenkarzinom“ (letzteres ein jauchiges) der Körper nicht erheblich an Widerstandskraft eingebüßt hat? Ist der Säfteverlust bei Cholera, ganz abgesehen von den Choleratoxinen nicht enorm, und ist die Gesamternährung bei Speiseröhren- und Magenkarzinomen, auch wenn sie nicht jauchen, nicht erheblich herabgesetzt, kennen wir nicht die braune Atrophie des Herzens bei diesen schweren, kachektischen Zuständen neben der schweren allgemeinen Abmagerung? Kann bei marantischen Individuen die Zirkulation nicht so erheblich herabgesetzt sein, daß wir den Befund einer marantischen Thrombose der Venen kennen? Finden wir bei solchen Zuständen nicht oft genug mikroskopisch Veränderungen der Muskulatur, die makroskopisch nicht erkennbar waren? Das alles sind, ich möchte mit Virchow sprechen, feinmechanische Veränderungen, im Gegensatz zu jenen grobmechanischen der Verletzungen, eitrigen Infiltration, die auch der Laie sieht, sie sind nur graduell von einander unterschieden. Statt daß F.s Darlegungen mich im Sinne der Virulenz des Gasbacillus bekehrt haben, haben sie mich nur noch mehr in meiner Auffassung bestärkt: sein Bacillus ist ein Nosoparasit. Ich glaube, daß, wenn ein Koch, Brieger und Ehrlich solche Gedanken über malignes Ödem hatten, daß die meinigen über Gasbrand auch nicht zu den „wunderlichen“ (S. 417) gehören. Dieses Verhalten des Bacillus verhindert nicht, daß er ein für den Menschen bei geeigneten Verhältnissen sehr gefährlicher Parasit sein kann, wie ich ja in meinen Arbeiten ausgeführt habe. Er steht in der Reihe jener Bakterien, denen wir im Puerperium das sogenannte saprämische Fieber zuschreiben, Bakterien,

[1]) S. meine Arbeiten.

die niemand für virulent, jedermann aber für pathogen hält, ja, ich gebe gerne zu, daß die Anwesenheit des Fränkelschen Gasbacillus im Uterus allein durch die Vergiftung den Tod herbeiführen kann. Es kann vielleicht gelegentlich jeder Pilz, von dem man es sonst nicht gewöhnt ist, eine schwere Erkrankung hervorrufen, ich erinnere an die Aspergilluserkrankung der Lunge, an den Befund des Soorpilzes in inneren Organen. Aber das sind alles Ausnahmen von der Regel und in allen diesen Fällen sind wohl noch andere Dinge mit im Spiel gewesen, die eine Erkrankung ermöglichten.[1])

F.s Argumentation auf S. 443 spricht nicht gegen, sondern für meine Auffassung. F. schreibt: „Kochsalzinfusionen und subkutane Injektionen sind so harmlose Eingriffe, daß von ihnen auch W. nicht wohl behaupten wird, sie wären imstande, Gewebe zur Nekrose zu bringen und aus der Zirkulation zu lösen, denn dann hätte man in den tausend und aber tausend Fällen, in welchen die ersteren besonders im Cholerajahr ausgeführt worden sind, doch wenigstens ab und an bei den so behandelten Kranken Gasphlegmonen beobachten müssen". Nun, zunächst müssen wir doch zur Ehre der Ärzte annehmen, daß Verunreinigungen ihrer Injektionsinstrumente eine Ausnahme darstellen, zweitens müßte ja, wenn der Gasbacillus, wie doch F. anzunehmen scheint, öfter Instrument oder Lösung verunreinigt hat, jeder so behandelte Mensch nach seiner, nicht meiner Theorie an Gasphlegmone zugrunde gegangen sein. Gerade das Nichteintreten dieses Ereignisses spricht doch dafür, daß eben nur ganz ausnahmsweise, unter ganz schweren Bedingungen eine Erkrankung möglich sein kann.

Wie F. mit seinem Fall von Tetanus (S. 462 seiner Arbeit) den meinigen in seiner Bedeutung für die vorliegende Frage vergleichen will, ist mir nicht ganz klar. Beiden Fällen ist gemeinsam, daß der Gasbacillus in der Wunde war zusammen mit dem Tetanusbacillus, ohne Gasbrand zu erzeugen. Das wichtige aber ist, daß ich dank den günstigen Umständen (gerichtliche, 6 Tage nach dem Tode vorgenommene Sektion) nachweisen konnte, daß der Bacillus die Fähigkeit besessen hatte, Gas zu bilden, daß er es aber nur im toten, nicht aber im lebenden Körper getan hat. Warum in meinem Fall das Experiment am Meerschweinchen, das allerdings nicht mit Reinkultur, sondern mit Wundsekret ausgeführt wurde, hinsichtlich des Gasbrandes negativ blieb, kann ich nicht erklären, die anwesenden Staphylokokken hatten in diesem Fall auch keine pathogene Wirkung gezeigt. Vielleicht war der Bacillus nicht sehr virulent. Immerhin bleibt die Tatsache bestehen, daß in der Leiche ein vom infizierten Daumen bis nach dem Ellenbogen fortschreitendes Emphysem sich

[1]) Saxer in seiner Pneumonomykosis aspergillina (Jena, b. Fischer, 1900) sagt S. 161: „Die bisherigen Beobachtungen scheinen keinen Zweifel darüber zu lassen, daß diese Schimmelmykosen hauptsächlich bei dekrepiden, durch andere Erkrankungen geschwächten Individuen vorkommen."

entwickelt hatte, dessen Verlauf von mir beobachtet und dessen Existenz bei der Sektion von Medizinalrat Mittenzweig bestätigt wurde, während im Leben keine Spur von Gasbildung zu beobachten war. Wenn F. meint, in meiner Ansicht über die Art und Weise der Wirkung des Bac. bewege ich mich in Widersprüchen, so ist das ein Irrtum. Die von ihm citierte Stelle (S. 210 meiner ersten Arbeit): „Dasjenige, was die Gangrän foudr. zu einer so gefährlichen Komplikation von Wunden und Phlegmonen macht, ist die Resorption der Zersetzungsprodukte, die infolge der Auseinandertreibung der Teile durch Gas leichter resorbiert werden, als zu einer Zeit, wo das Bakt. phlegm. emphys. noch nicht angesiedelt war", ist lediglich schlecht im Ausdruck meiner Meinung. Der Sinn ist natürlich, daß die Resorption der bakteriellen Stoffwechselprodukte durch die Gasbildung und die dadurch bedingte Zerreißung des Gewebes und Erweiterung der Lymphbahnen leichter von statten geht, als wenn keine Gasbildung da wäre. Außerdem spreche ich hierbei ausdrücklich von Phlegmonen, bei denen bekanntermaßen ebenfalls Zersetzungsprodukte gebildet werden, und darauf bezieht sich der Schluß der Stelle. Ich gebe aber zu, daß diese Stelle sehr geeignet ist, Mißverständnisse hervorzurufen.

Was die Frage der Schaumorgane angeht, so stimme ich in allen Punkten mit F. überein, nur betone ich noch mehr den Standpunkt, daß es sich dabei ausschließlich um kadaveröse Erscheinungen handelt. Auch ich habe hervorgehoben, daß man Fälle antreffen kann, in denen man völligen Kernschwund, und andere, in denen man nicht eine Spur von Veränderung, außer der Gasbildung antreffen kann. Aber F. irrt, wenn er meint, er müsse meine Auffassung über den Zeitpunkt des Auftretens der Gasbazillen in den Organen und im Blute bei kadaverösem Emphysem korrigieren. Die Auffassung, die ich in meiner ersten Arbeit vertrat, habe ich in meiner zweiten selbst verbessert. Auf Seite 538 steht wörtlich: „Mit Hitschmann und Lindenthal nehme auch ich jetzt, im Gegensatz zu früher an, daß für weitaus die Mehrzahl der Fälle von ausgedehntem Emphysema cadaverosum es notwendig ist, daß der Gasbacillus noch in der Agone in die Blutbahn gerät, sodaß er mit dem Beginn des Todes seine gasbildende Wirkung in den Organen entwickeln kann." Gerade dieses Verhalten des Gasbacillus bei Schaumorganen hätte doch F. auch die zutreffende Deutung geben müssen. Hunderte, ja tausende von diesen Bacillen kreisen in solchen Fällen im Blute, ohne Krankheit zu erregen. Man denke im Gegensatz hierzu nur an Strepto- oder Staphylokokken. Das einzige, was ich F. zugeben kann, ist die Möglichkeit, daß ich mich irre. aber bewiesen ist das nicht. Die Möglichkeit gebe ich aber nur zu wegen der Ähnlichkeit des Gasbacillus mit dem Colibacillus in manchen Dingen, Man hat lange Jahre den Colibac. lediglich als Saprophyten angesehen, bis es einwandsfrei gelang, das Gegenteil für ihn unter ganz besonderen Umständen zu beweisen. Für den Fränkelschen Bacillus ist dieser Beweis nicht erbracht.

J. v. Liebig[1]) sagt treffend: „Eine theoretische Ansicht in der Naturwissenschaft ist niemals an sich selbst wahr, sie ist nur wahr für die Zeit, in der sie sich geltend macht; sie ist der nächste und wahrste Ausdruck für die Erfahrungen und Beobachtungen dieser Zeit. So wie sich die Erfahrungen erweitern und ändern, so erweitert und ändert sich auch dieser Ausdruck, er hört für eine spätere Zeit auf, wahr zu sein, insofern eine Menge neu hinzugekommener Erfahrungen nicht mehr darin eingeschlossen werden können.“ So steht in dieser Sache Theorie gegen Theorie. Die Zukunft wird zeigen, welche die richtige ist.

[1]) Chemische Untersuchung über das Fleisch. Heidelberg 1897. S. 14.

Berichtigung.

Seite 3 (Heft 1, Bd. 176), Zeile 4 von oben, soll es statt: 100 g analysenreines heißen: zehn Gramm analysenreines.

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.
Band 176. (Siebzehnte Folge Bd. VI.) Heft 3.

XV.
Beitrag zum Stoffwechsel bei Chlorose.

(Aus dem Ospedale Maggiore in Bologna.)
Von
Dr. G. Vannini, Privatdozenten.

Man hat zahlreiche Abhandlungen über das Blut bei Chlorose veröffentlicht; dagegen sind nur wenige über diejenigen Teile des Stoffwechsels, welche den Gegenstand dieser Arbeit bilden, erschienen. Das wird deutlich werden, wenn ich bei der Erklärung meiner Resultate auseinandersetzen werde, was darüber bis jetzt geschrieben worden ist.

Von einigen Arbeiten werde ich keine Notiz nehmen, da die Nahrung nicht analysiert wurde, oder man keine genügende Bürgschaft hat, daß dies in der gebührenden Weise geschehen ist. Wie soll man nicht zweifeln, wenn man in gewissen Arbeiten über den Stoffwechsel immer dieselbe Zusammensetzung der Nahrungsmittel, auch nach langen Zeitperioden, findet? Ich gebe zu, daß solche Untersuchungen viel Zeit und große Mühe erfordern; aber ohne dies erlangt man nicht die wissenschaftliche Genauigkeit.

Die Nahrung meiner Kranken wurde stets in den Bestandteilen, deren Stoffwechsel man untersuchen wollte, analysiert. Dasselbe gilt für die Faeces. Um Arbeit zu sparen, wurde die Menge der Nahrungsmittel für eine Periode besorgt. Der Kot jeder Periode wurde eingesammelt und die Bestimmungen auf die erhaltene trockene Substanz gemacht.

Was die Untersuchungsmethoden betrifft, teile ich mit, daß der N nach Kjeldahl-Wilfahrt, das Fett durch ätherische Ausziehung im Soxhletschen Apparate während 72 Stunden, die Kohlehydrate nach Liebermann-Lehmann, der S nach Liebig bestimmt wurde. Betreffs des Cl und P_2O_5 habe ich die organische Substanz im Kot und der Nahrung durch Salpetermischung verbrannt, dann den Cl-Gehalt nach Volhard und die P_2O_5 als Magnesiumpyrophosphat, nach Fällung durch Molybdänlösung bestimmt. Im Harne habe ich Cl nach Volhard, P_2O_5 nach Neubauer, SO_3 nach Salkowski, den Harnstoff nach Mörner-Sjöqvist, NH_3 nach Schlösing und die Harnsäure nach Wörner bestimmt. Bei der Bestimmung der Harnacidität wurde der Überschuß der angewendeten alkalischen $\frac{N}{10}$-Flüssigkeit, nach der Fällung durch $BaCl_2$ bestimmt.

Was die Asche betrifft, so ist der Kalk als Oxalat geschieden, dann als Oxyd gewogen worden. Im Filtrat ist Magnesia als $MgNH_4PO_4$ niedergeschlagen, dann als Magnesiumpyrophosphat gewogen worden. Ich habe Natrium und Kalium als Chloride geschieden, dann indirekt bestimmt durch titrimetrische Dosierung der enthaltenen Cl-Menge.

Fall I.

Marie O., 16 Jahre alt, wurde im Krankenhause 12. I. 1902 aufgenommen.

Anamnese. Nichts besonderes in der Familie.

Die Geburt war normal, und 18 Monate alt fing sie zu gehen an. Bis zu 14 Jahren bekam sie keine Krankheit außer periodischen Entzündungen der Tonsillen, die etwas vergrößert geblieben sind. Menstruiert mit 12 Jahren, hat sie die Menses stets regelmäßig gehabt. Im Alter von 14 Jahren hatte sie seelische Erregungen, die sie sehr erschütterten. Der Appetit und die Kräfte nahmen allmählich ab. Sie bekam Atemnot beim Treppensteigen, Magenschmerzen, besonders nach den Mahlzeiten, Sehtrübungen, Kopfschmerzen. Der Arzt verschrieb ihr Eisen, aber ohne Erfolg.

Seit einem Monat hat sie Husten ohne Auswurf und allabendliches leichtes Fieber. Der Stuhl ist verstopft und die Minction normal.

Status praesens (15. I. 1902). Mittelgroße Patientin, von regelmäßigem Knochenbau, etwas reichem Fettpolster und blasser Hautfarbe. Eine vergrößerte Drüse in der rechten Achselhöhle.

Respirationsapparat normal.

Zirkulationsapparat. Die Herzgrenzen sind normal. Der erste Ton an der Spitze ist von einem systolischen Geräusche gefolgt; der zweite

Pulmonalton ist verdoppelt, aber nicht verstärkt. Nonnengeräusch rechts. P. 92.

Verdauungsapparat und Abdomen. Normal. Leber und Milz haben normale Grenzen.

Nieren. Harn normal; kein Albumen und kein Zucker.

Nervensystem. Nichts besonderes.

Blut. Die roten Blutkörperchen sind blaß, ein wenig ungleich an Größe. Seltene Poichylocyten. R. 4443000, W. 8480, Hb. 40, F. J. 0,45.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Körpertemperatur stieg nicht über 37° sowohl vor als nach den Untersuchungen über den Stoffwechsel, welche den 21. Januar begannen und 5 Tage dauerten. Am Morgen des 21. war P. 50,5 kg schwer. Während der Untersuchungen blieb sie zu Bett. Die Diät entsprach in ihrem Verbrennungswerte etwa der der vorigen Tage und bestand aus: Milch 1000, Kaffee 200, Zucker 60, Butter 30, Brot 110, Schinken 50, Rindfleisch 110, Fleischbrühe 500, Reis 50, Ei 1, Marsalawein 90, Wasser 300 während der ersten Periode. In der zweiten Periode wechselte die Diät nur insofern, als gegeben wurden von: Milch 800, Zucker 80, Brot 150.

Die Zusammensetzung der Nahrung und der Faeces wird in der Tabelle I gezeigt.

In der Tabelle II werden die Untersuchungsergebnisse des entsprechen- Urins berichtet.

Nach dieser Periode wurden der Patientin, die im Bett gehalten wurde, 12 Einspritzungen von Chinin gemacht. Den Tag nach der letzten Einspritzung ergab die Blutuntersuchung: (20. II. 1902) R. 5177000, W. 7018, Hb. 50. — Nach 30 Einspritzungen von Eisen wurde P. entlassen, nur leicht gebessert, wie es sich auch aus der Blutuntersuchung ergibt: (24. II.) R. 4836000, W. 12400, Hb. 55, F. J. 0,54.

Fall II.

Magdelene M., 21 Jahre alt, Dienstmädchen, rec. 5. Februar 1902.

Anamnese. Nichts besonderes von hereditärer Seite.

Pat. machte vor vier Jahren Typhus abd. durch. Die gegenwärtige Krankheit hat vor vier Monaten begonnen und kennzeichnet sich durch Kopfschmerz, Kräfteverminderung, leichte Atemnot, Unregelmäßigkeit der Menses mit Leukorrhöe. Appetit nnd Schlaf normal, der Stuhlgang etwas unregelmäßig. Pat. behauptet immer blaß gewesen zu sein und schreibt den Beginn ihrer Krankheit Luft- und Arbeitswechsel zu. Eine seelische Erschütterung wird nicht angegeben.

Status praesens (17. Febr.). Mittelgroße Pat., von schmächtiger Konstitution, regelmäßigem Knochenbau und etwas mangelhaftem Ernährungszustande. Einige leicht vergrößerte Leistendrüsen. Die Farbe der Haut und der Schleimhäute ist sehr blaß.

Respirationsapparat. Nichts besonderes.

Zirkulationsapparat. Die Herzgrenzen sind fast normal; die Spitze befindet sich an dem oberen Rande der sechsten Rippe, ein wenig außer-

Tabelle I.

	Frische Substanz	Trockene Substanz	Asche	Stickstoff	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Calorien	Cl	P_2O_5	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
Tägliche Kost I. Per. (2 Tage) . . .	2600	402,5	16,94	14,70	91,90	73,36	134,19	1617	7,89	1,92	1,42	0,45	5,44	2,25
„ „ II. „ (3 „) . . .	2457	393	16,52	13,58	84,88	94,68	160,74	1888	7,60	2,04	1,01	0,41	6,26	2,49
Faeces des I. Per.	535,18	53,18	8,08	3,13	19,54	12,08	1,78	204	0,22	0,86	3,10	0,58	0,14	0,94
„ „ II. „	357,7	76,93	10,17	4,50	28,14	17,38	3,64	292	0,27	1,39	3,21	0,84	0,30	1,20

Tabelle II.

	Quantität cm^3	Sp. Gewicht	Acidität in HCl	Gesamt-Stickstoff	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Cl	P_2O_5		SO_3		CaO	MgO	Na_2O	K_2O
									Gesamt	Erd.	Gesamt	Äther				
21./22. I.	1017	1023	1,86	12,58	25,26	0,40	0,47	7,40	2,18	0,41	2,07	0,19	0,09	0,24	5,18	1,78
22./23. I.	730	1025	1,29	9,97	19,71	0,28	0,32	4,56	1,74	—	1,58	0,15	„	„	„	„
23./24. I.	1475	1022	2,04	11,03	20,80	0,48	—	8,61	2,18	0,46	2,28	0,18	0,11	0,22	5,56	2,37
24./25. I.	735	1025	1,30	9,10	17,41	0,39	0,28	5,00	1,60	0,32	1,19	0,09	„	„	„	„
25./26. I.	1270	1021	2,14	12,89	26,52	0,63	—	9,28	2,18	0,58	2,05	0,13	„	„	„	„

halb der Hemiclavearlinie; die obere Grenze an der dritten Rippe auf der Parasternalis; die rechte Grenze ist 3 cm von der Mediallinie entfernt. Das Gefäßbündel mißt 7 cm. Man hört ein leichtes, systolisches Geräusch an der Spitze, welches gegen die Pulmonallinie erlischt. Der zweite Pulmonalton ist verlängert und laut. Kein Nonnengeräusch an den Jugularvenen. P. 65.

Verdauungsapparat und Abdomen. Normal, nur die Milz ein wenig vergrößert.

Nieren. Harn normal.

Nervensystem. Nichts besonderes.

Blut. Die roten Blutkörperchen sind blaß, zum größten Teil von gleichmäßigem Durchmesser. Nur sparsame Mikrocyten. R. 3487000, W. 5730, Hb. 35, F. J. 0,50.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Körperwärme an den Tagen vor den Untersuchungen über den Stoffwechsel stieg nicht über 37,5° und erreichte 37,4° während diesen nur einmal. Appetit war gut und der Diätwert der Versuchsperiode entsprach ungefähr dem der vorigen Tage. Der Stuhlgang war etwas unregelmäßig, manchmal Verstopfung und manchmal auch zwei tägliche Entleerungen von weichem Kot, der etwas Schleim mit einigen Eiern von Ascaris und Tricocephalus, nicht aber von anderen Parasiten enthielt. Die Faeces der 6 Untersuchungstage — in zwei Perioden von je drei Tagen getrennt — waren ein wenig weich, und zwei Stuhlgänge fanden in der ersten Periode pro die statt. Pat. war am Beginne und am Ende der Versuche 47 kg schwer. Sie blieb während dieser Zeit im Bett.

Die Diät bestand aus: Milch 500, Kaffee 100, Zucker 30, Butter 20, Brot 250, Schinken 40, Rindfleisch 80, Fleischbrühe 500, Nudeln 50, Ei 1, Wein 300, Wasser 300 während der ersten drei Tage; in den drei folgenden dieselben Nahrungsmittel und in demselben Maße, ausgenommen: Milch 400, Brot 300, Rindfleisch 90, Schinken 37.

Die dritte Tabelle zeigt die Zusammensetzung der Nahrung und des Kotes. Die Untersuchungsergebnisse des entsprechenden Harns werden in der Tabelle IV auseinandergesetzt.

Von Mitte März bis 12. April wurden 0,60 Eisencarbonat verordnet. Pat. war sehr gebessert; als sie entlassen wurde (12. April), war sie 51 kg schwer, und man fand bei der Blutuntersuchung R. 4706000, W. 7440, Hb. 62, F. J. 0,65.

Fall III.

Auguste V., 22 Jahre alt; Schneiderin, rec. 10. März 1902.

Anamnese. Nichts bemerkenswertes in der Familie.

Pat. normal geboren, machte die gewöhnlichen Kinderkrankheiten durch. Menstruiert mit 13 Jahren, hat regelmäßig die Menses gehabt, aber sie waren spärlich und von Leibschmerzen und Erbrechen begleitet, so daß Pat. 2—3 Tage das Bett hüten mußte.

Seit zwei Jahren bemerkt Pat. Schwäche in den Beinen, Herzklopfen,

Tabelle III.

	Frische Substanz	Trockene Substanz	Asche	Stickstoff	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Calorien	Cl	P_2O_5	S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
Tägliche Kost Per. I (3 Tage) .	2224	375,5	15,21	13,80	86,25	53,08	169,57	1589	7,91	2,12	1,37	1,14	0,49	6,02	2,36
„ „ „ II „ .	2180	406,5	16,—	14,95	93,47	64,31	188,21	1763	8,07	2,24	„	1,05	0,50	6,18	2,21
Faeces der Per. I	438,4	56	9,03	3,98	24,85	9,95	1,85	202	0,44	1,23	1,26 (I und II zusammen)	2,73	0,84	0,12	1,77
„ „ „ II	420	64,57	9,03	4,69	29,30	12,49	2,87	252	0,20	1,52		2,70	0,87	0,09	1,20

Tabelle IV.

	Quantität in cm^3	Sp. Gewicht	Acidität in HCl	Gesamt-Stickstoff	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Cl	P_2O_5 Gesamt	P_2O_5 Erd.	SO_3 Gesamt	SO_3 Äther	Gesamt S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
19./20. II. .	1120	1020	1,52	10,63	20,97	0,58	0,29	7,39	1,54	0,37	1,86	0,12	0,87	0,20	0,15	6,09	2,12
20./21. II. .	1086	1021	1,36	11,86	22,74	0,35	0,29	6,55	1,50	0,36	1,84	0,19	0,89	„	„	„	„
21./22. II. .	1295	1019	1,78	12,55	23,15	0,61	0,23	8,46	1,61	0,48	2,14	0,13	1,08	„	„	„	„
22./23. II. .	945	1025	1,40	11,93	23,58	0,66	0,30	8,02	1,40	0,39	2,11	0,12	0,85	0,19	0,14	6,24	1,79
23./24. II. .	1101	1021	1,48	12,81	23,98	0,58	0,30	8,09	1,55	0,40	2,15	0,12	1,07	„	„	„	„
24./25. II. .	1200	1020	1,53	12,46	23,62	0,40	0,21	8,78	1,62	0,48	2,07	0,09	1,05	„	„	„	„

Tabelle V.

	Frische Substanz	Trockene Substanz	Asche	Stickstoff	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Calorien	Cl	P_2O_5	S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
Tägliche Kost Per. I (3 Tage) . .	2254	442,3	19,96	15,53	97,07	75,45	198,42	1913	6,84	2,09	1,30	0,85	0,34	5,27	1,47
„ „ „ II „	2254	457,4	20,11	15,63	97,66	63,56	226,60	1920	6,93	2,13	„	0,88	0,32	5,71	1,75
Faeces des Per. I.	209,25	43,45	7,35	2,67	16,73	9,94	2,43	171	0,18	1,02	1,32	2,46	0,75	0,06	0,81
„ „ „ II.	388,35	60,47	9,72	4,15	25,93	12,57	2,64	234	0,36	1,47		3,27	0,93	0,15	1,02

Tabelle VI.

	Quantität in cm^3	Sp. Gewicht	Acidität in HCl	Ges.-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Cl	P_2O_5 Gesamt	P_2O_5 Erd.	SO_3 Gesamt	SO_3 Äther	Ges.-S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
12./13. II. .	1164	1023	1,17	11,98	23,43	0,46	0,25	9,03	1,60	0,49	1,99	0,12	1,02	0,10	0,23	5,97	1,29
13./14. II. .	1172	1025	1,52	15,20	28,69	0,29	0,45	9,27	1,62	0,52	2,28	0,20	„	„	„	„	„
14./15. II. .	1075	1025	1,52	14,95	28,05	0,27	0,40	8,27	1,74	0,45	2,14	0,13	„	„	„	„	„
15./16. II. .	1085	1023	1,54	14,56	26,94	0,25	0,36	7,27	1,76	0,46	2,15	0,12	1,04	0,11	0,26	5,89	1,71
16./17. II. .	1125	1023	1,61	15,69	31,05	0,31	0,49	6,81	1,80	0,46	2,48	0,12	„	„	„	„	„
17./18. II. .	1100	1022	1,53	14,65	27,52	0,29	0,41	6,94	1,78	0,37	2,19	0,11	„	„	„	„	„

Atemnot bei leichter Arbeit, zuweilen Kopf- und Leibschmerzen. Trotzdem ist der Appetit gut geblieben, so auch der Ernährungszustand; nur ist sie blaß geworden. Mehrmals hat sie Eisen eingenommen, aber ohne Vorteil. dagegen sind ihre Beschwerden vermehrt. Der Stuhlgang ist verstopft. Keine Leukorrhöe.

Status praesens (10. April). Pat. ist mittelgroß, von regelmäßigem Knochenbau, gutem Ernährungszustande mit normal entwickelten Muskeln. Blaß ist die Farbe der Haut und der Schleimhäute. Einige leicht vergrößerte Leistendrüsen.

Respirationsapparat normal.

Zirkulationsapparat. Die Herzspitze befindet sich an der 6. Rippe, etwas außerhalb der Hemiclavearlinie, die obere Grenze am zweiten Intercostalraume auf der Parasternalis, die rechte 3 cm von der Mediallinie entfernt. Das Gefäßbündel ist 7½ cm breit. An der Spitze hört man ein weiches, systolisches Geräusch, das lauter an der Pulmonalis wird, wo der zweite Ton verstärkt und manchmal verdoppelt ist. Nonnengeräusche auf der rechten Jugularis.

Verdauungsapparat und Abdomen. Normal, nur die Milz ist ein wenig vergrößert.

Nieren. Harn von normaler Beschaffenheit.

Nervensystem normal.

Blut. Die roten Blutkörperchen sind blaß, von etwas ungleichem Durchmesser: R. 4495000, W. 8890, Hb. 32, F. J. 0,35.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Körperwärme ist immer normal gewesen, der Appetit gut, der Stuhlgang regelmäßig, und der Kot von normaler Festigkeit. Die Diät vor und während der Versuchsperiode war ungefähr dieselbe. Während dieser Zeit Bettruhe. Körpergewicht 56 kg am Beginne und 55,5 kg am Ende der Periode.

Die Diät bestand täglich aus: Milch 500, Kaffee 150, Zucker 40, Brot 300, Butter 20, Schinken 40, Fleischbrühe 500, Reis 60, Fleisch 90, Ei 1. Wein 250, Wasser 300; deren Zusammensetzung in der Tabelle V berichtet wird, wo auch die Untersuchungsergebnisse der Faeces auseinandergesetzt sind. Die Tabelle VI betrifft den entsprechenden Harn.

Man fing bald an mit hypodermischen Einspritzungen von Eisen, die auch nach ihrer Entlassung fortgesetzt wurden. Die Blutuntersuchungen ergaben:

(8. V.) R. 3824000, Hb. 50, F. J. 0,65.
(29. VI.) R. 4496000, Hb. 65, F. J. 0,70.

Fall IV.

Domenika B., 17 Jahre alt, Dienstmädchen, rec. 23. April 1902.

Anamnese. Pat. hat keine bemerkenswerte Krankheit durchgemacht. nur beim Jahreszeitenwechsel ein wenig Husten ohne Auswurf. Seit einem Jahre hat sie Blässe der Haut und leichte Müdigkeit bemerkt. Bei der Arbeit hatte sie Dyspnöe und Herzklopfen, ohne Ödeme an den Beinen. Diese Beschwerden haben allmählich zugenommen. Der Appetit ist ziemlich

gut gewesen, der Stuhlgang regelmäßig. Menstruiert mit 14 Jahren, die Menses sind regelmäßig gefolgt, nur während der letzten Monate werden sie nach Pat. von Fieber begleitet. Keine Leukorrhöe.

Status praesens (24. April). Mittelgroße Patientin von regelmäßigem Knochenbau und nicht reichem Fettpolster. Die Haut und Schleimhäute sind blaß, keine vergrößerten Drüsen.

Respirationsapparat normal.

Zirkulationsapparat. Die Herzspitze befindet sich an der 6. Rippe, ein wenig außerhalb der Hemiclavicularlinie, die obere Grenze am zweiten Intercostalraum auf der Parasternalis, die rechte 3½ cm von der Mediallinie. An der Spitze hört man die Töne und ein lautes und verlängertes systolisches Geräusch, welches auch auf der Pulmonalis hörbar ist, wo der zweite Ton laut ist.

Verdauungsapparat und Abdomen normal.

Nieren. Harn normal, aber manchmal sind Eiweisspuren vorhanden gewesen.

Nervensystem normal.

Blut. Die roten Blutkörperchen sind sehr blaß und von ungleichem Durchmesser, da eine gewisse Zahl von Makro- und Mikrocyten vorhanden ist. Spärlich sind die Poichylocyten. R. 3286000, W. 4800, Hb. 22, F. J. 0,34.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Körpertemperatur während der ersten Tage nach ihrer Aufnahme schwankte zwischen 37° und 37,5°; nie bemerkte man höhere Temperaturen. Der Appetit war eher spärlich, so daß sie in den sechs Versuchstagen, um nicht sehr von der Ernährung der vorigen Tage abzuweichen, zu sich nahm eine Diät im Werte von 30—31,5 Calorien pro Kilogramm des Körpergewichtes, das 46,3 kg war. Der Stuhl war regelmäßig, der geformte Kot enthielt sparsame Eier von Tricocephalus, aber nichts von anderen Schmarotzern.

Die Diät bestand aus: Milch 500, Kaffee 100, Zucker 40, Schinken 40, Butter 30, Brot 200, Bouillon 500, Pastina 60, Fleisch 100, Wein 300, Wasser 300. Ihre Zusammensetzung wie die der entsprechenden Faeces ist in der Tabelle VII gezeigt. Bettruhe.

In der Tabelle VIII werden die Ergebnisse des Harns während der Untersuchungsperiode aufgestellt.

Nach dieser Periode begann die Behandlung, welche in Einspritzungen von einem sehr komplizierten Eisenpräparat bestand. Nach 47 Einspritzungen war der Erfolg sehr gering; als Pat. entlassen wurde (22. VI.), hatte das Hämoglobin noch nicht 50 p. c. erreicht.

Fall V.

Adele M., 20 Jahre alt, Fransenmacherin, rec. 29. April 1902.

Anamnese. Der Vater ist gesund, die Mutter ist vor 16 Jahren an Tuberkulose gestorben. Ein Bruder ist jung gestorben, man weiß nicht, an welcher Krankheit, eine Schwester scheint an tuberkulöser Peritonitis krank zu sein.

Tabelle VII.

	Frische Substanz	Trockene Substanz	Asche	Gesamt-Stickstoff	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Calorien	Cl	P_2O_5	S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
Tägliche Kost Per. I (3 Tage) .	2173	367,8	16,50	12,46	77,88	52,30	159,7	1460	6,71	2,12	1,20	0,88	0,40	4,83	2,44
„ „ „ II „ .	2173	356	16,39	10,47	65,54	49,70	152,29	1355	6,35	1,92	„	0,89	0,37	4,57	2,16
Kot der Periode I	117,85	31,3	3,69	1,99	12,44	6,89	1,30	120	0,12	0,96	1,14 (I und II)	1,23	0,60	0,18	0,66
„ „ „ II	171	35,25	4,47	2,34	14,63	7,01	1,26	130	0,12	1,44		1,65	0,66	0,15	0,69

Tabelle VIII.

	Quantität in cm^3	Sp. Gewicht	Acidität in HCl	Gesamt-Stickstoff	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Cl	P_2O_5 Gesamt	P_2O_5 Erd.	SO_3 Gesamt	SO_3 Äther	Gesamt S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
2./3. V. . .	1486	1017	1,84	10,81	20,52	0,40	0,30	9,30	1,87	0,54	1,66	0,10	1,12	0,18	0,12	4,83	2,16
3./4. V. . .	1162	1016	1,63	10,28	19,55	0,47	0,27	6,42	1,41	0,52	2,45	0,12	„	„	„	„	„
4./5. V. . .	1294	1019	1,42	11,12	21,74	0,55	0,29	6,56	1,57	0,52	2,07	0,13	„	„	„	„	„
5./6. V. . .	1272	1017	1,47	10,79	21,37	0,60	0,29	7,28	1,62	0,50	1,64	0,13	0,97	0,17	0,14	4,86	1,78
6./7. V. . .	1154	1017	1,49	9,91	18,58	0,47	0,28	7,18	1,32	0,47	1,47	0,13	„	„	„	„	„
7./8. V. . .	1000	1017	1,30	8,37	15,84	0,43	0,36	5,49	1,21	0,33	1,24	0,12	„	„	„	„	„

Sie ist normal geboren, wurde von der Mutter gestillt, erinnert sich nicht, die Kinderkrankheiten durchgemacht zu haben. Sie ist bis vor fünf Jahren in gutem Zustande gewesen, als sie Lungenentzündung bekam, wovon sie in einem Monate geheilt wurde.

Seit vier Jahren wird sie von Müdigkeit, Herzklopfen, Atemnot bei der Arbeit, Unregelmäßigkeit der Menses belästigt. Sie bekommt auch Anfälle von Melancholie und übermäßiger Lustigkeit ohne Ursache. Solche Beschwerden vermehren sich gewöhnlich während des Sommers. Vor zwei Jahren wurde sie im Spital aufgenommen, wo sie eine Eisenbehandlung durchmachte. Sie besserte sich, aber für kurze Zeit, und jetzt scheinen ihre Beschwerden lästiger als gewöhnlich zu sein. Seit zwei Monaten hat sie keine Menses, aber leichte Leukorrhöe. Der Stuhlgang ist regelmäßig, der Appetit sehr gut.

Status praesens (1. V.). Kleine Patientin, von schmächtiger Konstitution und regelmäßigem Knochenbau. Blaß ist die Farbe der Haut und der Schleimhäute. Eine vergrößerte Drüse am rechten Winkel des unteren Kiefers, und einige andere, aber kleinere am Halse und an den Leistengegenden.

Respirationsapparat normal.

Zirkulationsapparat. Die Herzspitze befindet sich an dem fünften Intercostalraume auf der Hemiclavicularis; die obere Grenze am zweiten Raume auf der Parasternalis; die rechte 3½ cm von der Mediallinie. Das Gefäßbündel mißt 7 cm. Alle Töne sind laut, besonders der zweite auf der Pulmonalis und an der Spitze. Das „bruit de diable“ ist nicht vorhanden.

Verdauungsapparat, Abdomen, Nieren, Nervensystem normal.

Blut. Die roten Blutkörperchen sind blaß und von regelmäßigem Durchmesser. Sehr spärliche Poykilocyten. R. 4424000, W. 10600, Hb. 58, F. J. 0,67.

Auszug aus dem Krankenjournal. Während ihres Aufenthaltes im Krankenhause war die Temperatur normal, der Appetit gut und der Stuhlgang regelmäßig. Die Diät der sechs im Bett zugebrachten Versuchstage war ungefähr die der vorigen Tage. Sie bestand aus: Milch 500, Kaffee 100, Zucker 40, Brot 300, Bouillon 500, Nudeln 60, Fleisch 100, Eierkuchen 120, Wein 300, Wasser 300. In den letzten drei Tagen wurden 50 g Brot hinzugefügt.

Das Körpergewicht war am Beginne der Versuche 47,4 kg, am Ende 47,2 kg. Die Zusammensetzung der Diät in der Faeces wird in der Tabelle IX auseinandergesetzt, während die Tabelle 10 die Untersuchungsergebnisse des Harns ergibt.

Im Krankenhause bekam sie 15 Einspritzungen. Als sie entlassen wurde (29. V.), war sie sehr gebessert, das Körpergewicht auf 52 kg gestiegen und der Blutzustand der folgende: R. 4386000, W. 12000, Hb. 60—65, F. J. 0,70.

I. Der Eiweißstoffwechsel.

Die Untersuchungsergebnisse, welche zu diesem Zweck

Tabelle IX.

	Frische Substanz	Trockene Substanz	Asche	Gesamt-N	Eiweiß	Fett	Kohle-hydrate	Calorien	Cl	P_2O_5	S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
Tägliche Kost Per. I (3 Tage) .	2320	449,9	15,38	17,88	111,76	57,18	224,5	1910	6,29	2,87	1,67	1,26	0,51	5,14	2,31
„ „ „ II „ .	2370	472,9	16,80	18,88	117,98	46,63	253	1952	5,93	2,99	„	1,30	0,54	5,28	2,14
Kot der Per. I	351,85	67,02	8,31	4,74	29,63	14,43	1,82	263	0,26	1,62	} 1,38	3,03	0,78	0,27	0,99
„ „ „ II	258,75	62,35	8,58	4,57	28,71	14,1	2,24	258	0,27	1,86		3,12	0,66	0,24	1,20

Tabelle X.

	Quantität in cm^3	Sp. Gewicht	Δ	Acidität in HCl	Gesamt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Cl	P_2O_5 Gesamt	P_2O_5 Erd.	SO_3 Gesamt	SO_3 Äther	S	CaO	MgO	Na_2O	K_2O
9./10. V. . .	1937	1018	-1,34	1,74	16,69	30,84	0,38	0,55	12,53	2,20	0,68	2,62	0,14	1,40	0,21	0,23	6,14	2,20
10./11. V. .	1243	1021	-1,62	1,93	17,60	33,60	0,46	0,41	6,11	2,56	0,51	2,59	0,102	„	„	„	„	„
11./12. V. .	1250	1022	-1,86	1,94	17,64	34,65	0,42	0,42	7,63	2,90	0,63	3	0,13	„	„	„	„	„
12./13. V. .	1398	1021	-1,61	1,87	16,93	32,40	0,38	0,55	8,27	2,25	0,45	2,67	0,14	1,66	0,20	0,26	5,17	1,99
13./14. V. .	1188	1022	-1,70	1,75	18,04	35,57	0,52	0,46	5,65	2,70	0,57	3,08	0,12	„	„	„	„	„
14./15. V. .	1176	1021	-1,68	1,80	17,06	33,57	0,22	0,4	5	2,43	0,50	3,01	0,13	„	„	„	„	„

verwertet werden können, sind, soviel ich weiß, die der Tabelle XI. Schückings[31] und Settis[27] Untersuchungen beziehen sich nur auf den Stickstoff des Harnes; Monari[12] analysierte nicht die Nahrung bei seinen drei Chlorosekranken, sondern berechnete den N nach v. Noordens Tabellen; von Ketschers[9] Arbeit habe ich mir das russische Original nicht verschaffen können und aus den Referaten ergibt sich nicht, daß er Analysen der Nahrung und der Faeces oder vergleichende Studien bei gesunden, in ähnlichen Lebens- und Nahrungsverhältnissen gehaltenen Personen vornahm. Dies die Gründe, weshalb in der Tabelle, die ich zusammengesetzt habe, neben meinen Untersuchungen, von anderen nur die Namen von Lipman-Wulf, v. Noorden[11] und v. Moraczewski[18] auftreten.

Bezüglich der Arbeit dieses letzteren habe ich zu bemerken, daß, trotzdem er schreibt: „die Nahrungsmittel wurden sämtlich von mir analysiert“, die Wiederholung derselben Ziffern, auch in Zehnteln von Milligramm, in Zwischenräumen von Monaten und Monaten für die Zusammensetzung von einigen Nahrungsmitteln vermuten läßt, daß die Analysen, wenn auch jeden Tag, so doch nicht bei jedem Falle vorgenommen wurden. Wahrscheinlich beziehen sich die angegebenen Werte, wenigstens zum Teil, auf vorige Analysen. Trotzdem sind v. Moraczewskis Analysen betreffs des Eiweißstoffwechsels so entfernt von der Norm, daß es unangebracht wäre, sie lediglich durch einen Fehler der Technik zu erklären.

Bezüglich der Fälle von Lipman-Wulf bemerkt von Noorden[20] mit Recht, daß der Eiweißumsatz regelrecht geschah und schließt daher, daß im Organismus der Chlorotischen Stoffe, welche auf die Zellen eine deletäre Wirkung ausüben, der Lehre der enterogenen Intoxikation entgegen, nicht entstehen.

Der erste, der zweite und der vierte meiner Fälle erlauben denselben Schluß, jedoch der N-Ansatz ist etwas größer als bei den Kranken von Lipman-Wulf gewesen und in der Mitte stehend zwischen seinen Ergebnissen und denjenigen von von Moraczewski. Der N-Ansatz war bei seinen Kranken, besonders im Falle I und III, wirklich auffallend, so daß er fragt, ob bei Chlorose etwas ähnliches geschehe, was von Schöpp[29]

und von ihm bei Karzinom, von Schmoll[28] bei Gicht gefunden worden ist, d. i. „ein N-Zurückhalten, welches eher von einem Unvermögen, den N zu verbrauchen, zeugt".

v. Moraczewski[13] schreibt die N-Vermehrung im Organismus zum Teil der stickstoffreichen Nahrung seiner Kranken zu; jedoch, während bei einem normalen Organismus die Menge des Harnstickstoffes bald zugenommen hätte und bald das N-Gleichgewicht erreicht worden wäre, dies bei den Chlorotischen nicht geschah, zum Teil wahrscheinlich wegen einer gewissen Apathie des abgeschwächten Organismus, welcher den N-Ausgleich nicht zustande zu bringen vermag. Diese geistreiche Ansicht äußert er sehr deutlich in einer folgenden Arbeit[15], wo er behauptet, daß der Organismus bei gewissen Krankheiten imstande ist, nur eine gewisse Menge von N zu zerlegen, welche bei Karzinom 5—8 g, bei Chlorose 10—14 g betrüge. Was mehr zugeführt worden wäre, würde vom Organismus wegen Mangels des Metabolismus der Gewebe zurückbehalten.

Wenn man die Tabelle XI betrachtet, ergibt sich bald, daß die Ansicht von v. Moraczewski von allen Untersuchungen, außer zweien, unterstützt wird, wo der Harnstickstoff zwischen 10—14 g geschwankt hat, während die Nahrung viel größere Mengen enthielt.

Damit stimmen die Ergebnisse jener vielen überein, welche, da sie nicht Kost und Faeces analysieren konnten, sich auf Harnuntersuchungen bei Chlorose beschränkten. Ketscher[9], Schücking[31], Lava[10], Guani[7], Setti[27], Monari[12], um von vielen anderen zu schweigen, berichten alle über niedrige Mengen von Harnstoff oder dem gesamten Stickstoffe, oft auch unter den von v. Moraczewski angegebenen Grenzen, so daß einige von ihnen auch den Schluß auf eine Verlangsamung des Stoffwechsels bei Chlorose ziehen. Da sie der Ernährung nicht die gebührende Rechnung trugen, dürfte man denken, daß die niedrige N-Ausscheidung durch die Nieren lediglich von der Tatsache abhänge, daß solche Chlorosekranken vielleicht mit spärlichem Appetit und dyspeptischen Beschwerden bei der vollständigen Bettruhe eine Kost von niedrigem Brennwerte und mit spärlichem Eiweiß eingenommen hätten. In ähnlicher Weise dürfte man auch die Zunahme des Harnstickstoffes er-

Tabelle XI.

	Versuchsdauer	Eingef. N pro die	Calorien pro kg	Hb p. c.	FJ	N Kot	N Harn	N Gesamt	N im Körper pro die
Liepman-Wulf Fall I	7 Tage	12,88	38	46	0,92	0,97	11,85	12,82	+ 0,06
und v. Noorden Fall II	7 „	13,06	37	45	—	0,84	11,84	12,68	+ 0,38
„ III	5 „	12,78	37,6	25	0,38	1,17	11,52	12,69	+ 0,09
v. Moraczewski Fall I	6 „	18,94	?	56	0,74	0,91	12,07	12,98	+ 5,96
„ II	6 „	15,33	?	40	—	0,33	12,48	12,81	+ 2,52
„ III	8 „	21,01	?	25	0,62	1,05	14,60	15,65	+ 5,36
Vannini „ I	5 „	14,14	34,5	40	0,43	1,53	11,11	12,64	+ 1,50
„ II	6 „	14,38	35,5	40	0,58	1,44	12,04	13,48	+ 0,90
„ III	6 „	15,58	34	32	0,35	1,14	14,50	15,64	— 0,06
„ IV	6 „	11,46	31	22	0,34	0,72	10,22	10,94	+ 0,52
„ V	6 „	18,38	41	55	0,67	1,55	17,33	18,88	— 0,50

klären, welche die genannten Untersuchenden bei der Vermehrung des Hämoglobin, beim Verschwinden der chlorotischen Beschwerden fanden. Bei verbesserter Verdauung, bei aktivem Leben wird eine reichere Kost eingeführt worden sein, daher notwendig die Ausscheidung einer größeren Menge von Harnstoff und N im Harne. Aber die Übereinstimmung in jener Reihe von Versuchen ist so groß, daß man zu weit ginge, wenn man eine solche Erklärung verallgemeinern wollte und wenn man nicht annehmen würde, daß zwischen jenen Chlorotischen nicht eine wäre, welche sich normaler Verdauung und guten Appetites erfreute und 90—100 g Eiweiß pro die einführte.

Die dritte und fünfte meiner Kranken bilden eine Ausnahme von der Regel von v. Moraczewski. Trotzdem sie Proteinstoffe für eine N-Menge höher als 14 und 16 g einsaugten, zersetzten sie Eiweiß ihres Körpers, so daß die Menge des Harnstickstoffes resp. 14,5 und 17,33 g täglich im Durchschnitt einer Periode von sechs Untersuchungstagen betrug. Aus der Betrachtung der in der Tabelle XI aufgestellten Einzelheiten, nämlich des eingeführten Eiweißes, des Nahrungsbrennwertes, der Hämoglobinmenge und des Farbeindex, weiß ich nichts, welches die gefundene Verschiedenheit zu erklären vermöchte. Die von der dritten Chlorotischen verlorene Eiweißmenge war so spärlich, daß, wenn man die notwendig mit unseren Analysenmethoden verbundenen kleinen Fehler in Rechnung bringt,

man vielleicht dies als einen Fall von N-Gleichgewicht betrachten darf. Anders verhält es sich bei der Beobachtung V, bei der der N-Verlust 0,50 g täglich war. Da dieser mein Fall der einzige unter elfen ist, wo ein Verlust des Körpereiweißes gefunden worden ist, beabsichtige ich nicht daraus zu schließen, daß die Chlorose eine Zersetzung des Gewebe-Eiweißes verursachen könne.

Doch diese meine Beobachtung und der auffallende N-Ansatz bei den Kranken von v. Moraczewski drängen dazu, diese Studien fortzusetzen, um zu bestimmen, ob die von ihm angenommene „Apathie" des N-Umsatzes wirklich bei Chlorose als eine primitive Tatsache vorhanden oder eher der Ausdruck einer Wiederherstellung von Verlusten ist, welche der Organismus, auch wenn man will nach der Vermutung Monaris, durch eine Umbildung von Proteinstoffen in Fett, veranlaßt durch eine Veränderung des innerlichen Zellenstoffwechsels, vorher erlitten hätte. Wenn es so ist, wird eine Periode von Zersetzung des Gewebeeiweißes derjenigen des N-Ansatzes vorangehen müssen, während, wenn die Ansicht von v. Moraczewski sich als wahr erweist, der Periode der organischen Apathie eine mit N-Verlust wird folgen müssen, da nicht zu vermuten ist, daß der ganze Stickstoff, lediglich durch Unzulänglichkeit des Gewebsstoffwechsels zurückgehalten, neue Zellen bilde.

Neben diesen Erklärungen erinnere ich an die plausible Möglichkeit, daß die Störung des N-Gleichgewichtes bei Chlorose nicht von einem besonderen Zustande der Gewebetätigkeit abhängt, sondern lediglich von der Anomalie des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe, welche, wie wir später sehen werden, eine so große Rolle im Krankheitsbilde spielt.

Ähnlich dem, was bei Krankheitszuständen geschieht, welche von Ödemen begleitet werden, dürfte nicht vielleicht der N-Ansatz einer Vermehrung der Lymphe der Gewebe und der Polyplasmie des Blutes entsprechen, während Verlust entsteht, wenn das Flüssigkeitsgleichgewicht im chlorotischen Organismus sich wieder herzustellen neigt?

II. Die Nahrungsresorption.

Die Ergebnisse der zu beachtenden, mir bekannten Unter-

Tabelle XII.

	Versuchsdauer	Nahrung pro die						Verlust durch den Kot pro die						
		trokkene Substanz	Asche	N	Fett	Kohlehydrate	Calorien pro kg	frische Substanz	trokkene Substanz	Asche	N	Fett	Kohlehydrate	Calorien pro kg
Wallerstein . . . . Fall I	6 Tage	347	—	16,46	39,26	—	—	—	16,3	—	1,16	4,96	—	—
Lipman-Wulf und v. Noorden . . . „ I	7 „	441	—	12,88	85,86	—	38	—	22,4	—	0,97	4,22	—	—
„ II	7 „	488	—	13,06	98,47	—	37	—	23,5	—	0,84	4,97	—	—
„ III	5 „	483	—	12,78	93,65	—	37,6	—	24,2	—	1,17	5,10	—	—
v. Moraczewski . . „ I	7 „	—	—	18,94	—	—	—	—	—	—	0,91	—	—	—
„ II	7 „	—	—	14,96	—	—	—	—	—	—	0,33	—	—	—
„ III	8 „	—	—	21,01	—	—	—	—	—	—	1,05	—	—	—
Vannini . . . . . „ I	5 „	397,75	16,69	14,14	84,02	147,46	34,5	178,5	26,02	3,65	1,53	5,89	1,08	1,9
„ II	6 „	391	15,61	14,38	61,19	178,89	35,5	143	20,09	3,01	1,44	3,74	0,8	1,65
„ III	6 „	449,8	20,04	15,58	69,5	212,5	34	100	17,32	2,85	1,14	3,75	0,85	1,2
„ IV	6 „	361,9	16,45	11,46	51	156	31	48,14	11,1	1,36	0,72	2,32	0,43	0,9
„ V	6 „	461,4	16,09	18,38	51,9	238,8	41	101,8	21,56	2,81	1,55	4,75	0,67	1,85

suchungen über die Zusammensetzung der Faeces im Verhältnisse der Nahrung sind die in den Tabellen XII und XIII zusammengestellten.

Wenn man die Menge des frischen Kotes betrachtet, ergibt sich daraus, daß die beiden ersten Kranken meiner Beobachtung viel wasserreiche Faeces, insofern sie nur aus 14,6 p. c. trockener Substanz bestanden, entleerten. In der Tat hatten diese Kranken zwei Entleerungen am Tage, und im Kot der zweiten fand man manchmal Schleim, wahrscheinlich infolge von Schmarotzern im Darme.

Die Menge des trokkenen Kotes meiner Kranken entspricht ungefähr den von Wallerstein[84], Lipman-Wulf und von Noorden[11] gefundenen Werten, welche als normal oder auch unter dem gewöhnlichen Durchschnitt zu betrachten sind, da von der trok-

Tabelle XIII. (Pro die.)

	Versuchsdauer	p. c. Verlust mit den Faeces in Bezug auf die Nahrung				
		trock. Subst.	N	Fett	Kohlehydrate	Asche
Wallerstein . . . . . Fall I	6 Tage	4,7	7,05	12,64	—	—
Lipman-Wulf und v. Noorden . . . . „ I	7 „	5,08	7,53	4,91	—	—
„ II	7 „	4,82	6,43	3,80	—	—
„ III	5 „	5,01	9,16	5,45	—	—
v. Moraczewski . . . „ I	7 „	—	4,8	—	—	—
„ II	7 „	—	2,2	—	—	—
„ III	8 „	—	5	—	—	—
Vannini . . . . . . „ I	5 „	6,54	10,84	7,17	0,72	22,18
„ II	6 „	5,15	10,02	6,04	0,44	19,30
„ III	6 „	3,84	7,3	5,49	0,44	14,20
„ IV	6 „	3,07	6,39	4,55	0,29	8,27
„ V	6 „	4,67	8,43	9,25	0,3	17,51

kenen Substanz der Nahrung nur 3,07—6,54 p. c. verloren gegangen sind.

Von den Nahrungsaschen sind 8,27 bis 22,18 p. c in den Kotaschen meiner Kranken erschienen. Die absolute tägliche Menge der Kotaschen hat zwischen 1,36—3,65 g geschwankt. Auch dies ist eine niedrigere Zahl als die von Schmidt als Durchschnitt (4,5 g) bei Erwachsenen angegebene. Auch der Prozentsatz bezüglich der trockenen Faeces wäre normal, da er innerhalb der von Praußnitz[22] für seinen Normalkot berechneten Grenzen (11—15 p. c.) enthalten ist, während man für die dritte Kranke eine etwas höhere Menge hätte (16,5 p. c.).

In betreff der Proteinstoffe kann man sagen, daß die Resorption bei Chlorose sich gut vollzieht, so gut, daß v. Moraczewski[18] in seinem Falle II einen täglichen Durchschnitt von 0,33 g N fand, also eine wenig höhere Zahl als die (0,20) von Müller[17] bei dem Faster Cetti gefundene und eine viel niedrigere als die Menge (0,73), die Rieder[25] im Kote eines mit Kost ohne N genährten Mannes gefunden hat, trotzdem jene Chlorosekranke fast 15 g N mit der Nahrung einführte. Vielleicht eine Ausnahme von dieser Regel machen die von mir bei der ersten und zweiten Kranken gefundenen Werte (10,84 bis 10,02 p. c. des Nahrungsstickstoffes), aber es ist zu bemerken, daß gesunde Menschen, bei gemischter Kost, wie meine Kranken,

noch gegen 10 p. c. des Nahrungsstickstoffes entleeren können. Außerdem, wie schon bemerkt, war bei der ersten dieser Kranken die Peristalsis des Dickdarmes etwas vermehrt, daher die Menge und die Weiche der Faeces, und bei der zweiten war ein leichter Darmkatarrh mit Elmintiasis vorhanden.

Auch die Resorption des Fettes ist normal. Wenn bei der fünften meiner Kranken und der von Wallerstein[34] der Verlust resp. 9,25 und 12,64 p. c. des Nahrungsfettes betrug, so ist dies der Tatsache zuzuschreiben, daß die Fettzufuhr spärlich war, da wir wissen, daß verhältnismäßig desto mehr Fett mit dem Kot verloren geht, je weniger die Nahrung enthält (v. Noorden[19]).

Das Studium der Resorption der Kohlehydrate ist, soweit mir bekannt, nur bei meinen fünf Kranken ausgeführt worden, wo die Benutzung dieser wichtigen Gruppe von Nahrungsmitteln sich sehr gut vollzogen hat, da ein Verlust von weniger als 1 p. c. gefunden worden ist.

Die schließliche Folge des regelmäßigen Vorganges der Resorption bei meinen Kranken war eine leichte Verminderung des Brennwertes der Nahrung von seiten des Darmes, d. i. nur 3—5,5 p. c.

III. Der Harn.

Menge. Spezifisches Gewicht. Δ. Acidität. Wasserstoffwechsel.

Ich werde wenig über diese Merkmale berichten, weil sie schon zum großen Teil bekannt sind, da es leicht ist, sie zu erforschen. Aus der Tabelle XIV ergibt sich, daß meine Chlorotischen im Durchschnitt 1000—1400 ccm Harn entleert haben, was das gewöhnlichste Vorkommnis ist, wie es auch aus der von v. Noorden zusammengestellten Tabelle hervorgeht.

Dementsprechend habe ich normale Werte für das spezifische Gewicht und im Falle V auch für die molekuläre Konzentration, aus den kryoskopischen Untersuchungen entnommen.

Bezüglich der Harnacidität sind mir nur die Werte von Setti bei 8 Chlorosekranken bekannt, die ihn zu dem Schlusse führen, daß die Acidität normal ist. Da er nichts über die angewandte Methode berichtet und auch nicht darüber, ob die Acidität in Salzsäure oder Oxalsäure ausgedrückt ist, kann ich

Tabelle XIV. Harn (pro die).

	Versuchsdauer	Quantität in cm^3	Spezif. Gewicht	Δ	Acidität in HCl
Fall I	5 Tage	1045	1023	—	1,73
„ II	6 „	1125	1021	—	1,52
„ III	6 „	1120	1023	—	1,48
„ IV	6 „	1228	1017	—	1,52
„ V	6 „	1365	1021	-1,636°	1,84

Tabelle XV. (H_2O-Bilanz pro die.)

	Versuchsdauer	Eingeführtes			Ausgeschiedenes					
		aus Nahrung	im Org. gebildetes	insgesamt	Kot		Harn		Perspiratio insens.	
					insges.	p. c.	insges.	p. c.	insges.	p. c.
Fall I	5 Tg.	2130	211	2341	167	7,13	990	42,39	+1184	50.58
„ II	6 „	1811	208	2019	123	6,09	1070	53	+826	40,91
„ III	6 „	1804	242	2046	83	4,05	1060	51,82	+903	44.13
„ IV	6 „	1811	176	1987	37	1,87	1180	60,36	+770	38,77
„ V	6 „	1884	258	2142	80	3,73	1298	62,60	+764	35.67
Vierordt	—	—	—	—	—	4,5	—	60	—	35
Hammarsten	—	—	—	—	—	5,9	—	46,47	—	50

Tabelle XVI.

	Versuchsdauer	Gesamt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	p. c. in Bezug auf den ges. N.			
						Harnstoff	Harnsäure	NH^3	Residual-N
Fall I	5 Tage	11,11	21,94	0,44	0,35	92,72	1,31	2,63	3.34
„ II	6 „	12,04	23,01	0,53	0,27	89,16	1,56	2,05	7.23
„ III	6 „	14,50	25,94	0,31	0,39	88,86	0,72	2,25	8.19
„ IV	6 „	10,22	19,60	0,49	0,30	89,52	1,59	2,42	6.47
„ V	6 „	17,33	33,44	0,41	0,47	89,04	0,79	2,22	7.95

seinen Ziffern nicht die meinen, welche als normal zu betrachten sind, gegenüberstellen.

Ich finde nicht, daß andere die Wasserbilanz bestimmt haben. Aus der Tabelle XV geht hervor, daß von der ausgeschiedenen Menge 1,87—7,13 p. c. im Kote, 42,39—62,60 p. c. im Harn und 35,67—50,58 p. c. als perspiratio insensibilis durch Haut und Lungen erschienen sind. Wenn man diese Werte mit den Durchschnittszahlen von Vierordt und Hammarsten für normale Organismen vergleicht, erkennt man eine gewisse Ab-

weichung von der Norm bei den Kranken I und V. Aber darüber siehe weiter unten.

IV. Stickstoffhaltige Bestandteile.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die N-haltigen Bestandteile des Harns und ihr Verhältnis sind in der Tabelle XVI auseinandergesetzt.

Harnstoff. Von sehr vielen Autoren und seit längerer Zeit ist angegeben worden, daß der Harnstoff bei Chlorose spärlich ist; so hat Ketscher[9] als Durchschnitt 23,12 g, Lava[10] 16,66 g, Guani[7] 15,20 g, Setti[27] 17,59 g gefunden. Wenn man diese Zahlen nicht im Verhältnisse zum Nahrungsstickstoffe oder dem gesamten Harnstickstoffe betrachtet, haben sie geringe Bedeutung. Indessen zeigen die dritte und vierte meiner Kranken, daß man auch höhere Werte als die von einigen bei der Frau angegebene Durchschnittszahl finden kann.

Über das Verhältnis zwischen N des Harnstoffes und dem gesamten N sind mir bekannt die Ergebnisse der Untersuchungen von Ketscher[9], Voges und Friedrichsen[36], Chatin[2], Setti[27], welche ich hier auseinandersetze:

Ketscher fand als N des Harnstoff.		83	p. c. des gesamten N.		
Voges u. Friedrichsen	„	83—85	„ „	bei 2	Chlorotischen
„ „	„	87—93	„ „	5	„
Chatin	„	83—86	„ „	4	„
„	„	87—90	„ „	6	„
Setti	„	83—90	„ „	8	„
Vannini	„	89—92	„ „	5	„

Daraus ergibt sich, daß die Menge N, welche als Harnstoff ausgeschieden wird, zwischen sehr breiten Grenzen schwankt. Welches die Ursachen und die Bedeutung einer solchen Verschiedenheit sind, entgeht unseren heutigen Kenntnissen.

Harnsäure. Die ersten Bestimmungen der Harnsäure bei Chlorose, soviel mir bekannt, sind die von Bartels mit der Heinzschen Methode, die mit Recht heute vollständig in Vergessenheit geraten ist. Die in der Literatur von mir ermittelten Werte sind die folgenden:

Bartels	bei 2	Chlorotischen	0,2 —0,7	g,	Meth.	Heinz
Voges u. Friedrichsen	6	„ „	0,39—0,84	g,	„	Salkowski-Ludwig
v. Noorden	1	„ (5 Analys.)	0,65	g,	„	„
Guani	7	„	0,60—1,04	g,	„	?
Setti	8	„	0,33—0,488	g,	„	?
v. Moraczewski	11	„	0,13—0,78	g,	„	Haycraft
Vannini	5	„ (29 Analys.)	0,28—0,66	g,	„	Wörner.

Hinsichtlich des Verhältnisses zwischen N der Harnsäure und dem gesamten N sind die Werte von Voges und Friedrichsen (1,2—3 p. c.) in normalen Grenzen gehalten, wie auch die von Setti (1,38—1,90 p. c.) und vielleicht auch die meinigen (0,72—1,59 p. c.). Was den N der extraktiven Stoffe betrifft, fand Ketscher ihn vermehrt (16,9 p. c.), während Setti eher niedrige Werte (2,07—6,03 p. c.) und ich zum größten Teile mittlere Werte (3,34—8,19 p. c.) erhielt. Doch habe ich zu bemerken, daß das Verhältnis des Harnsäurestickstoffes zum gesamten N, nach meiner Meinung wenig Bedeutung mehr hat, insofern wir alle oder fast alle mit Kossel, Fischer und Horbaczewski annehmen, daß, wie der Harnstoff das letzte Produkt des Eiweißumsatzes darstellt, so die Harnsäure und die Alloxurbasen die katabolischen Produkte der Nucleinkörper.

Ammoniak. Sowohl Voges und Friedrichsen (4,9 bis 8,1 des gesamten N) als auch Setti (5,29—8,75 p. c.) haben sehr hohe Werte gefunden; dieser letzte absolute Ziffern von 0,519—0,858 NH_3 pro die. Mit diesen Zahlen stimmen meine Werte nicht überein, da die Menge NH_3 bei meinen Kranken von 0,27—0,49 mit einem Prozent N zum gesamten N von 2,06—2,63 geschwankt hat.

V. Schwefelstoffwechsel.

Aus der Tabelle XVII, wo ich die Werte der bei meinen Kranken erforschten S-Zusammensetzungen aufgestellt habe, ergibt sich, daß die Zahlen der Ätherschwefelsäure sehr niedrig sind. In Übereinstimmung mit dem größten Teile der von Retters[28], v. Noorden[20], Conti und Vitali[8], Cantu[1], Guani[7], Setti[27] gefundenen Werte bedeuten diese Ziffern, daß die Fäulnisprozesse im Darme, welche aromatische Körper bilden, gewöhnlich bei Chlorose nicht vermehrt sind. Im Einklang

Tabelle XVII (pro die).

	Versuchs-dauer	SO_3			S			p.c. des ges. S als neutral. S
		Äther	Pre-form.	ge-samt	säurig.	neu-tral	ge-samt	
Fall I . .	5 Tage	0,15	1,68	1,83	—	—	—	—
„ II . .	6 „	0,13	1,95	2,08	0,83	0,21	1,04	20,2
„ III . .	6 „	0,13	2,08	2,21	0,88	0,15	1,03	13,59
„ IV . .	6 „	0,12	1,64	1,76	0,71	0,26	0,97	26,80
„ V . .	6 „	0,13	2,86	2,99	1,2	0,33	1,53	21,57

mit anderen, schon hervorgehobenen Tatsachen (nämlich dem bisherigen Mangel des Beweises eines Verlustes des Körpereiweißes und der regelmäßigen Darmresorption) bildet die Nichtvermehrung der Fäulnisprozesse des Darmes, welche sich uns mit der Ätherschwefelsäure des Harns zeigen, ein gegenüber der Lehre des intestinalen Ursprunges der Chlorose ungünstiges Argument, aber nicht ein ausschlaggebendes Kriterium, wie andere annehmen wollten, insofern, als damit die Bildung von Stoffen im Darme der Chlorotischen nicht ausgeschlossen ist, die verschieden von denjenigen, welche sich der SO_3 verbinden, und doch imstande sind, die Hämatopoiesis zu stören.

Von höherer Bedeutung als die absoluten Werte von der präformierten SO_3 sind diejenigen, welche in der Tabelle XVII den sauren und den neutralen S zeigen.

In meiner vorhergehenden Arbeit über den Stoffwechsel bei Anchylostoma-Anämie[38] bedauerte ich, nicht Untersuchungen über den neutralen S gemacht zu haben, Untersuchungen, welche neuerdings von Schupfer und De Rossi[80] vorgenommen worden sind, die höhere Werte vom neutralen S (im Durchschnitt 40 p. c. des gesamten S) gefunden haben, wie schon kurz vorher v. Moraczewski bei der perniciösen Anämie. In Übereinstimmung mit den Resultaten von v. Moraczewski, Schupfer und De Rossi habe ich bei drei meiner Kranken eher hohe Werte ermittelt, so daß dieser Einklang uns berechtigt, anzunehmen, daß die Ausscheidung von neutralem Schwefel bei der Anämie sich überhaupt steigert. Wenn die Ansicht von Salkowski, Rudenko, Reale, ohne andere zu nennen, richtig wäre, dürften wir schließen, daß ein Teil der Stoffe des Organismus bei solchen Kranken sich im Zustande unvollständiger Oxidation auszuscheiden neigt.

Tabelle XVIII. (S pro die.)

	Versuchs-dauer	Nahrung	Kot		Harn		S im Körper
			gesamt	p. c.	gesamt	p. c.	
Fall II	6 Tage	1,37	0,21	15,33	1,04	75,91	+0,12
„ III	6 „	1,30	0,22	16,86	1,03	78,54	+0,05
„ IV	6 „	1,20	0,19	15,83	0,97	80,83	+0,04
„ V	6 „	1,67	0,23	13,77	1,53	91,61	—0,09

Was den Stoffwechsel des S bei Chlorose betrifft, sind meine Untersuchungen, deren Resultate in der Tabelle XVIII berichtet werden, so viel ich weiß, die ersten über dieses Thema.

Ich weiß, daß Voit[35] im Kote des mit Fleisch gefütterten Hundes 3,4—10,6 p. c. des eingeführten S fand, und daß Porter[21] in den Faeces des Menschen bei gemischter Kost ungefähr 0,15—0,16 H_2SO_4 täglich berechnet, so daß meine im Kote berechneten Werte etwas höher wären.

Bei der zweiten, dritten und vierten Kranken fand ich S-Zurückhaltung, dagegen einen kleinen Verlust bei der fünften. Das muß in Beziehung mit dem Eiweißumsatz gebracht werden, da, während man bei der zweiten und vierten Kranken eine gewisse N-Retention fand, bei der fünften ein täglicher Verlust von etwa 0,50 g N zu konstatieren war. Bei der dritten, trotzdem sie im N-Gleichgewicht zu betrachten war, wurde S zurückgehalten, aber in so kleiner Menge, daß man dies zu den Fehlern rechnen kann, welche unvermeidlich geschehen, wenn so viele und so verschiedene Bearbeitungen notwendig sind, bevor man den endlichen Befund der Analyse erreicht.

VI. Phosphorstoffwechsel.

Die Bestimmungen der Phosphate des Harnes bei Chlorose ist mehrfach ausgeführt worden, unter anderen von Robin[26], Ketscher[9], Guani[7], Setti[27], v. Moraczewski[14], aber dies hat wenig Wert, da sie weder die Nahrung noch den P der Faeces in Rechnung brachten. Ich will nur daran erinnern, daß Guani Abwesenheit von Phosphaten bei einem Falle (Methode?) wahrgenommen haben will, auch als die Kranke besser war, daß Setti ein normales Verhältnis zwischen Erd-

Tabelle XIX.

	Versuchs-dauer	P_2O_5		Gesamt	$\frac{B}{A}$	$\frac{N}{P_2O_5}$
		Erd. A.	Alkal. B.			
Fall I .	5 Tage	0,44	1,53	1,97	3,47	5,64
„ II .	6 „	0,42	1,12	1,54	2,66	7,81
„ III .	6 „	0,46	1,25	1,71	2,71	8,48
„ IV .	6 „	0,48	1,02	1,50	2,13	5,97
„ V .	6 „	0,56	1,94	2,50	3,45	6,93

und Alkaliphosphaten gefunden hat, während v. Moraczewski geschlossen hat, daß es in der Periode der Anämie eine Verminderung des Kalkphosphates und eine Steigerung der Alkaliphosphate gäbe, eine Steigerung, welche mit der Besserung der Kranken zu verschwinden pflegt. Davon aber habe ich mich bei der Betrachtung seiner Zahlen nicht überzeugen können; nur habe ich unzweifelhaft eine Tatsache konstatiert, nämlich die beträchtliche Verschiedenheit des zwischen Erd- und Alkaliphosphaten vorhandenen Verhältnisses.

In der Tabelle XIX sind die Ziffern meiner Untersuchungen angeführt, woraus viel deutlicher als aus den Zahlen von v. Moraczewski eine gewisse Verminderung der Erdphosphate zugunsten der Alkaliphosphate sich ergibt.

Das von mir ermittelte Verhältnis $\frac{N}{P_2O_5}$ ist etwas verschieden von dem von Zülzer[87] berichteten Quotienten Bouchons (5,55) ebenso wie von demjenigen von Lipman-Wulf und v. Noorden (4,17—4,35) und von jenen, die ich aus einer anderen Arbeit von v. Moraczewski[13] (6,78—6,22—6,86) berechnet habe. Dies ist wenigstens zum Teil der Verschiedenheit des Verhältnisses des N und P_2O_5 der Nahrung zuzuschreiben.

In der soeben zitierten Arbeit hat v. Moraczewski auch über Untersuchungen über die P-Bilanz berichtet, deren Ergebnisse ich neben meinen in der Tabelle XX zusammenstelle.

Daraus ergibt sich, daß die durch den Kot verlorene P-Menge auf die bei normalen Individuen bei gemischter Kost gefundene Durchschnittszahl (20 p. c. des eingeführten P) gestiegen ist.

Die große Verschiedenheit des Prozentes des durch die

Tabelle XX. P_2O_5 (pro die).

	Versuchs-dauer	Nahrung	Kot		Harn		Im Körper	N im Körper
			gesamt	p. c.	gesamt	p. c.		
v. Moraczewski								
Fall I	6 Tage	3,53	0,70	19,83	1,78	50,42	+1,05	+5,96
„ II	7 „	2,13	0,58	27,23	2,06	96,71	—0,51	+2,52
„ III	8 „	2,71	0,83	30,62	2,28	84,13	—0,40	+5,36
Vannini „ I	5 „	1,99	0,45	22,61	1,97	99	—0,43	+1,50
„ II	6 „	2,18	0,46	21,10	1,54	70,64	+0,18	+0,89
„ III	6 „	2,11	0,51	24,16	1,71	81,04	—0,11	+0,06
„ IV	6 „	2,02	0,40	19,80	1,50	74,25	+0,12	+0,53
„ V	6 „	2,93	0,58	19,80	2,50	85,32	—0,15	—0,52

Nieren ausgeschiedenen P von der gewöhnlichen Durchschnittszahl (80 p. c.) ist der Tatsache zuzuschreiben, daß keine unserer Kranken sich im P-Gleichgewicht befand. In der Tat während P bei einigen zurückgehalten wurde, ging in anderen P des Körpers verloren und dies trotz einer gewissen Eiweißretention, wie deutlich aus der Tabelle XX hervorgeht.

Mit der Bedeutung der Störung der P-Bilanz bei Chlorose werden wir uns weiter unten beschäftigen.

VII. Chlorstoffwechsel.

Die Bestimmungen der Chloride im Harn bei Chlorose sind sehr bekannt. Einige haben höhere oder niedrigere Mengen als die durchschnittlichen gefunden; andere, wie Stroh[32], Lipmann-Wulf[11], Honigmann[8] eine normale oder der Nahrung entsprechende Ausscheidung von NaCl. v. Moraczewski[14] hat auf eine Verminderung von Cl im Urin geschlossen, welcher in der Periode der Besserung zunehmen soll, aber bei allen diesen Untersuchungen hat er den Chlor der Nahrung nicht mitgerechnet, ohne zu sagen, daß der Beweis seiner Behauptung nicht aus den zahlreich berichteten Zahlen hervorgehe.

Diesbezüglich wichtiger ist die andere Arbeit von v. Moraczewski[13], in welcher er ein vollkommenes Studium der Cl-Bilanz gemacht hat. In der Tabelle XXI sind neben seine Zahlen auch die meiner Untersuchungen gestellt.

Aus meinen Untersuchungen wie aus denen von v. Moraczewski geht hervor, daß nur kleine Mengen von Cl, wie gewöhnlich, im Kote enthalten sind. Aber, während M. be-

Tabelle XXI. Cl (pro die).

	Versuchsdauer	Nahrung	Kot	Harn	Im Körper
v. Moraczewski					
Fall I	6 Tage	6,60	Spuren	5,60	+ 1,00
„ II	7 „	9,67	0,02	8,95	+ 0,70
„ III	8 „	10,28	0,02	9,48	+ 0,78
Vannini „ I	5 „	7,71	0,09	6,80	+ 0,82
„ II	6 „	7,99	0,16	8,03	— 0,20
„ III	6 „	6,88	0,09	7,93	— 1,14
„ IV	6 „	6,53	0,04	7,04	— 0,55
„ V	6 „	6,11	0,09	7,53	— 1,51

Tabelle XXII. CaO (pro die).

	Versuchsdauer	Nahrung	Kot		Harn		Im Körper
			gesamt	p. c. der Nahrung	gesamt	p. c. der Nahrung	
v. Moraczewski							
Fall I	6 Tage	1,67	0,89	53,47	0,22	13,05	+ 0,56
„ II	7 „	1,26	0,80	63,56	0,44	34,60	+ 0,02
„ III	8 „	1,31	1,49	113,08	0,15	11,17	— 0,33
Vannini „ I	5 „	1,17	1,25	107,34	0,11	8,62	— 0,19
„ II	6 „	1,10	0,90	82,11	0,19	17,70	+ 0,01
„ III	6 „	0,87	0,96	110,50	0,11	12,12	— 0,20
„ IV	6 „	0,88	0,48	54,17	0,18	19,87	+ 0,22
„ V	6 „	1,28	1,02	78,31	0,21	16,30	+ 0,05

ständig Zurückhaltung von Cl gefunden hat, so daß er dies als ein pathologisches eigentümliches Merkmal der Anämie, sowohl bei Chlorose, wie auch bei Karzinom, betrachtet, dem eine Zunahme des Cl im Blute entsprechen soll, habe ich diese Tatsache nur bei Fall I gefunden, dagegen bei den anderen vieren einen Verlust vom Cl des Organismus.

Auf die Erklärung solcher Befunde werde ich später beim Studium des Alkalistoffwechsels zurückkommen.

VIII. Kalkstoffwechsel.

In der Tabelle XXII wiederhole ich neben meinen Befunden die Zahlen, welche ich aus einer Arbeit von v. Moraczewski[18] zusammengestellt habe, der einzigen mir bekannten Arbeit, wo man den Kalkstoffwechsel bei Chlorose untersucht hat.

Aus der Betrachtung dieser Zahlen geht bald die wichtige Tatsache hervor, daß, während der Harn eine spärliche Kalkmenge enthält, die der Faeces bedeutend ist. Dies ist, was

man in physiologischem Zustande findet; jedoch, während die Kalkmenge des normalen Harns selten 10 p. c. der Kalknahrung übertrifft (v. Noorden[19]), hat man bei unseren Chlorosekranken fast immer höhere Werte gefunden, und in einem Falle von v. Moraczewski sogar mehr als 34 p. c., obgleich man diese Kranke im Kalkgleichgewichte betrachten durfte.

Der beträchtliche Unterschied des Prozentes des durch den Kot verlorenen Kalkes kommt daher, daß von den acht untersuchten Kranken nur zwei sich im CaO-Gleichgewichte zeigten, während man bei den anderen Retention oder Verlust, manchmal sogar bedeutenden, wie der erste und dritte Fall von v. Moraczewski bezeugen, gefunden hat.

Noch eine besondere Erwähnung verdient die Tatsache, daß bei den Kranken, wo der Organismus CaO verloren hat, die im Harne gefundene Menge verhältnismäßig spärlich, sehr hoch dagegen die der Faeces, so daß sie die durch die Nahrung eingeführte Menge übertrifft; was die physiologische Beobachtung bestätigt, daß nicht die Nieren, sondern der Darm das wichtigste Organ der CaO-Ausscheidung darstellt.

Demnach versteht man leicht, daß der CaO einer der reichlichsten Bestandteile der Kotaschen ist. In der Tat, während 100 g Kotaschen von gesunden Erwachsenen bei gemischter Kost enthalten nach:

Fleitmann[4]	21,36 g CaO,
Porter[21]	26,46 „ „
Grundzach[6]	29,25 „ „

enthält dieselbe Menge Aschen gleichfalls bei gemischter Nahrung

bei der	I.	meiner	Kranken	34,43	g CaO
„	II.	„	„	29,90	„ „
„	III.	„	„	33,53	„ „
„	IV.	„	„	35,28	„ „
„	V.	„	„	36,44	„ „

Diese Prozentzahlen sind etwas größer als die bei normalen Zuständen, was wahrscheinlich von der guten Darmresorption bei meinen Kranken herkommt und bei der ersten und der dritten ohne Zweifel von der Tatsache abhängt, daß mehr CaO als der mit der Nahrung eingeführte durch den Kot verloren ging.

Tabelle XXIII. MgO (pro die).

	Versuchs-dauer	Nahrung	Kot		Harn		Im Körper
			insgesamt	p. c. der Nahrung	insgesamt	p. c. der Nahrung	
Fall I	5 Tage	0,43	0,29	67,37	0,23	54,22	— 0,09
„ II	6 „	0,49	0,28	57,08	0,15	29,96	+ 0,06
„ III	6 „	0,33	0,28	82,20	0,25	74,18	— 0,20
„ IV	6 „	0,39	0,21	55,04	0,13	34,11	— 0,05
„ V	6 „	0,53	0,24	45,53	0,25	46,85	+ 0,04

Hinsichtlich der Bilanz des CaO zeigt die Tabelle deutlich, daß nur zwei oder drei Kranke in CaO-Gleichgewicht zu betrachten sind, während die anderen eine Störung der Bilanz offenbaren, und dies ist nicht das Resultat der Beobachtung eines einzigen Tages, sondern von Perioden von 6—8 Tagen. In der Tat haben die erste Kranke von v. Moraczewski und meine vierte CaO zurückgehalten, bezw. 3,36 g und 1,32 g während 6 Tagen. Dagegen haben die dritte von v. Moraczewski, meine erste und dritte, während der Untersuchungsperiode resp. 2,64—0,95—1,20 g CaO verloren.

Über die Bedeutung dieses Befundes werde ich später nach der Zusammenstellung der den MgO-Stoffwechsel betreffenden Zahlen sprechen.

IX. Magnesiastoffwechsel.

In der Tabelle XXIII wird nur über meine Befunde berichtet, da ich andere Untersuchungen über den Mg-Stoffwechsel bei Chlorose nicht kenne.

Im Gegensatz zur Beobachtung von Fr. Müller[16] bei Gesunden haben meine Chlorotischen, außer der fünften, mehr Mg mit dem Kot als mit dem Harne ausgeschieden; jedoch mit sehr leichten Unterschieden.

Der MgO-Prozentwert der Kotaschen ist gewesen von:

7,86 beim Fall I,
9,36 „ „ II,
9,72 „ „ III,
15,66 „ „ IV,
8,50 „ „ V,

woraus man ersieht, daß diese Zahlen zwischen den normalen Grenzen von Fleitmann (10,67), Porter (10,54) und Grund-

Tabelle XXIV. Im Körper pro die.

	Versuchs-dauer	P_2O_5	CaO	MgO	N
v. Moraczewski Fall I	6 Tage	+ 1,05	+ 0,56	—	+ 5,96
„ II	7 „	— 0,51	+ 0,02	—	+ 2,52
„ III	8 „	— 0,40	— 0,33	—	+ 5,36
Vannini „ I	5 „	— 0,43	— 0,19	— 0,09	+ 1,50
„ II	6 „	+ 0,18	+ 0,01	+ 0,06	+ 0,89
„ III	6 „	— 0,11	— 0,20	— 0,20	— 0,06
„ IV	6 „	+ 0,12	+ 0,22	— 0,05	+ 0,53
„ V	6 „	— 0,15	+ 0,05	+ 0,04	— 0,52

zach (7,57) enthalten sind, außer bei der vierten Kranken, wo die relative hohe Menge von MgO wahrscheinlich der guten Darmresorption zuzuschreiben ist.

Aus der Tabelle IV kann man leicht erkennen, wie die Bilanz der MgO bei meinen Kranken vorgegangen ist. Während der Organismus bei der ersten, dritten und vierten ein wenig MgO verloren hat, hat man bei den anderen ein leichte Zurückhaltung wahrgenommen.

Die Wichtigkeit des Studiums des Stoffwechsels dieser Erdbasen erscheint bedeutender, wenn man noch das Verhalten der P_2O_5 in Betracht zieht. v. Moraczewski und ich haben schon eine Veränderung des P-Stoffwechsels gefunden, welche mit diesen Ergebnissen übereinstimmt und eine plausible Erklärung erlaubt. Zu diesem Zweck habe ich die Tabelle XXIV hergestellt, welche die Bilanz von P, Ca, Mg und N bei unseren Kranken zeigt, und woraus sich eine völlige Übereinstimmung bei der Zurückhaltung oder dem Verlust von P, Ca, Mg, außer bei dem Fall II von v. Moraczewski und meinem fünften ergibt. Aber in meinem Falle handelt es sich um sehr niedrige Unterschiede, welche vielleicht zu den Fehlern gerechnet werden können, die möglich sind, wenn man an die Mannigfaltigkeit der notwendigen Operationen denkt, bevor man den endlichen Schluß einer Bilanzziffer erreicht. Das gilt vielleicht nicht für den Fall von v. Moraczewski, wo mehr als 0,60 P_2O_5 verloren gegangen sind, aber es ist möglich, daß bei dieser Chlorotischen im Gleichgewicht von Kalk der P in Verbindung mit anderen Basen des Organismus, wie MgO, Na_2O, K_2O, welche nicht bestimmt wurden, ausgeschieden worden ist.

Es ist ein wichtiger Punkt, daß, während der Körper dieser Chlorotischen P abgibt, er N, sogar in beträchtlicher Menge, wie beim dritten Falle von v. Moraczewski, zurückhalten kann; woraus sich ergibt, daß das P enthaltende Gewebe, welches zerstört wird, vermutlich viel weniger N als die Drüsen und die Muskeln enthält. Daher das N-arme, P-, Ca- und Mg-reiche Gewebe, welches im Körper gewisser Chlorotischer einem langsamen Zerfalle unterworfen ist, meiner Meinung nach nichts anderes sein kann, als das Knochengewebe.

Gegen diese Behauptung kann nicht die Tatsache gelten, daß der vom Organismus erlittene Verlust von P_2O_2, CaO, MgO in der Periode unserer Beobachtung nicht so genau wie nach dem von Zalesky zwischen den Aschenbestandteilen der menschlichen Knochen bestimmten Verhältnisse vorgekommen ist, da dieser Gewebszerfall im tierischen Körper wohl sicher nicht wie die Lösungen des Chemikers mit den gewöhnlichen Reagentien geschieht, und auch, daß die Übergänge, welche solche Produkte der Gewebszerlegung erleiden, bevor sie die verschiedenen mit Ausscheidungsfähigkeit versehenen Organe erreichen, sehr mannigfaltig und verwickelt sind.

Demgemäß kann man festhalten, daß im ersten Falle von v. Moraczewski, in meinem zweiten und vierten, wo man Zurückhaltung von P, Ca und Mg fand, sich der Organismus in der Periode befand, wo die Herstellung des vorher zerfallenen Knochengewebes geschah.

Der Schluß, zu welchem uns unsere Versuche und die von v. Moraczewski berechtigen, kann mit der Behauptung, daß Veränderungen in den hämatopoetischen Organen der Chlorotischen, und besonders im Marke der langen Röhrenknochen bisher noch nicht bekannt geworden sind, im Widerspruch erscheinen. Diesbezüglich berichtet der vortreffliche Hämatologe Grawitz[5], daß er die Tibien zweier chlorotischer Mädchen genau untersucht hat, ohne krankhafte Veränderung, selbst bei mikroskopischer Untersuchung, gefunden zu haben. Nun, wenn Grawitz die Tibien seiner Chlorotischen auch histologisch normal fand, ist damit nicht nachgewiesen, daß auch all die anderen Knochen des Organismus in demselben Zustande waren, und es ist zweifelhaft, ob das Ergebnis von

Tabelle XXV. Na_2O (pro die).

	Versuchs-dauer	Nahrung	Faeces	Harn	Im Körper
Fall I	5 Tage	5,93	0,08	5,40	+ 0,45
„ II	6 „	6,10	0,04	6,17	— 0,11
„ III	6 „	5,49	0,04	5,93	— 0,48
„ IV	6 „	4,70	0,06	4,85	— 0,21
„ V	6 „	5,61	0,08	5,65	— 0,12

einigen histologisch normalen Schnitten eines Organs erlaubt, auf eine absolute Unversehrtheit des ganzen Organs zu schließen. Wie der Kliniker manchmal nach gewissen Fingerzeigen besser als der Anatom über den Zustand des Herzens urteilen kann, so glaube ich, daß die von uns befolgte Methode des Studiums des Stoffwechsels der Hauptbestandteile der Knochen viel mehr, als die anatomische Untersuchung derselben zu sagen vermag, und uns erlaubt, zu behaupten, daß bei Chlorose eine Veränderung jenes Gewebes, welches die Bildungsstätte des Blutes enthält, vorhanden ist, so daß, während vor einigen Jahren v. Noorden[20] fast furchtsam die Hypothese aufstellte, daß die Chlorose von einer krankhaften Veränderung des Stoffwechsels in den Sexualorganen und im Knochenmarke abhinge, wir heute die vermutete Störung des Knochengewebes der Chlorotischen als nachgewiesen betrachten dürfen.

X. Natronstoffwechsel.

Aus der Tabelle XXV, wo die Na_2O betreffenden Werte dargestellt sind, geht zuerst hervor, daß, wie im normalen Zustande, die Na_2O-Menge der Faeces sehr gering gewesen ist, id est nur Bruchteile von Grammen.

100 g der Aschen des Kotes haben enthalten:

2,33 g Na_2O beim Falle I,
1,26 „ „ „ „ II,
1,24 „ „ „ „ III,
4,41 „ „ „ „ IV,
2,95 „ „ „ „ V,

Werte, welche in Vergleich mit denjenigen von Fleitmann (0,75), Porter (5,07) und Grundzach als normal zu betrachten sind.

Tabelle XXVI. K_2O (pro die).

	Versuchs-dauer	Nahrung	Kot insgesamt	Kot p. c. der Nahrung	Harn insgesamt	Harn p. c. der Nahrung	Im Körper
Fall I . . .	5 Tage	2,40	0,43	17,96	2,13	89,14	— 0,16
„ II . . .	6 „	2,28	0,49	21,58	1,96	85,70	— 0,17
„ III . . .	6 „	1,61	0,31	18,87	1,50	93,10	— 0,21
„ IV . . .	6 „	2,30	0,22	9,74	1,97	85,87	+ 0,11
„ V . . .	6 „	2,22	0,37	16,45	2,10	94,92	— 0,25

Die größere Menge Na_2O ist, wie gewöhnlich, durch den Harn ausgeschieden worden. Entsprechend der Cl-Bilanz hat man zuweilen Retention, zuweilen Verlust des Na_2O des Organismus gefunden; daher darf man vermuten, daß dieses Element als NaCl zurückgehalten worden ist, oder den Organismus verlassen hat.

XI. Kalistoffwechsel.

Die gefundenen Werte sind in der Tabelle XXVI zusammengestellt.

Wie in normaler Weise, ist eine nicht unbedeutende Menge von Ka_2O im Kote erschienen, nämlich ein zwischen 9,74 bis 21,58 Prozentsatz im Verhältnisse des Ka_2O der Nahrung wechselnd.

Wenn man die Ka_2O-Menge im Verhältnisse zu jener der Aschen rechnet, findet man, daß 100 g Aschen des Kotes enthalten:

im I. Falle 11,78 g,
„ II. „ 16,37 „
„ III. „ 10,70 „
„ IV. „ 16,91 „
„ V. „ 12,99 „

Werte, welche gut mit den normalen Durchschnittszahlen von Fleitmann (18,49 p. c.) und Grundzach (12 p. c.) übereinstimmen.

Die übrige Menge Ka_2O ist durch die Nieren ausgeschieden worden, und bei vier Fällen hat man auch einen gewissen Verlust von seiten des Organismus wahrgenommen. Es ist möglich, daß in diesem Falle das Kalium in Verbindung mit

Tabelle XXVII. Im Körper (pro die).

	Versuchsdauer	Na_2O	K_2O	Cl	P_2O_5
Fall I	5 Tage	+ 0,45	— 0,16	+ 0,82	— 0,43
„ II	6 „	— 0,11	— 0,17	— 0,20	+ 0,18
„ III	6 „	— 0,48	— 0,21	— 1,14	— 0,11
„ IV	6 „	— 0,21	+ 0,11	— 0,55	+ 0,12
„ V	6 „	— 0,12	— 0,25	— 1,51	— 0,15

dem Cl oder dem P, deren Bilanz, wie die Tabelle XXVII zeigt, mehr oder weniger anomal gefunden worden ist, den Körper verlassen hat.

Die gefundene Störung der Cl, Na und K-Bilanz hängt wahrscheinlich von den quantitativen Verschiedenheiten ab, welche die Gewebslymphe im Körper der Chlorotischen erleidet.

Es ist von jeher bekannt, daß die Haut der Chlorotischen oft eine gewisse Pastosität zeigt, und auch unabhängig von Nieren- oder Herzveränderungen kann ein leichter Grad von Ödem der Fußknöchel oder der Augenlider auftreten. v. Noorden[20] unter anderen hat auf die beträchtlichen Schwankungen der Harnmenge und infolgedessen des Körpergewichts, welche nicht der Menge der eingeführten Flüssigkeit entsprechen, aufmerksam gemacht. Murri[18] spricht in seiner Arbeit über die Chlorose von einer serösen Polyämie und Grawitz[5] von einer Polyplasmie des Blutes, und Romberg[24] hat neuerdings behauptet, daß gewisse Veränderungen des Augenhintergrundes sehr wahrscheinlich auf eine Durchtränkung des Retinalgewebes zurückzuführen sind.

Nun, alle diese Tatsachen zeigen deutlich, daß der verwickelte und dunkle Mechanismus der Lymphbildung der Gewebe nicht unerheblich bei Chlorose gestört ist, so daß Grawitz denkt, bei dieser Krankheit handle es sich mehr um eine Veränderung der Regulierung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe als um eine Anomalie in der Blutbildung.

Welches auch die Wichtigkeit dieses Phänomens sein mag, scheint es mir, daß es genügt, die in der Bilanz des Cl, Na und K befundenen Anomalien zu erklären. So wenig auch die Gewebsflüssigkeit zunimmt, ist es doch möglich, daß die aus den Verdauungsorganen eingesaugte Cl-, Na-Menge nicht voll-

ständig zwischen den Produkten der Ausscheidung des Körpers erscheint, während man ein Defizit der Bilanz wahrnehmen kann, wenn der Wasserreichtum der Gewebe die Tendenz hat, abzunehmen.

Diese Erklärung wird gewissermaßen von den Ergebnissen der Wasserbilanz meiner Kranken unterstützt. Wenn man die Werte der Tabelle XV betrachtet, erfährt man, daß sie bei der ersten, vierten und fünften Chlorotischen etwas von den Grenzen der Gesunden abweichen. Während die erste meiner Kranken, bei welcher man Cl-Zurückhaltung bemerkte, durch den Harn wenig mehr als 42 p.c. des Nahrungswassers ausschied, erreichte bei der anderen, welche Cl verloren, das Harnwasser höhere Prozente, bis zu 62,60, ohne zu sagen, daß man bei einigen von diesen letzten Kranken am Ende der Untersuchungsperiode eine leichte Verminderung des Körpergewichtes wahrnahm, trotzdem die Spannkraft der absorbierten Nahrung imstande war, die Bedürfnisse des Organismus zu decken.

Außerdem habe ich zu bemerken, daß, wenn über die Lymphbildung die Anschauungen Heidenhains heutzutage nicht mehr angenommen werden, sondern die Gesetze des osmotischen Druckes und der Diffusion durch Membranen, trotzdem man festhält, daß die Zellentätigkeit dabei durch Produktion solcher Moleküle, die den osmotischen Druck beeinflussen, eine so wichtige Rolle spielt, daß man annehmen darf, daß das Chlor, das Natrium und Kalium der Lymphe der Gewebe den Organismus verlassen können, ohne notwendigerweise das Wasser in dem Verhältnisse, in welchem sie sich vorher gelöst fanden, mitzuführen.

Die Anomalie des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe scheint mir so wichtig, daß ich geneigt bin, wie schon bemerkt, derselben die nachgewiesenen Störungen der N-Bilanz zuzuschreiben. Wie dem auch sein mag, meine ich, daß bei den zukünftigen Stoffwechseluntersuchungen bei Chlorose die Wasserbilanz auch fleißiger als bis jetzt zu untersuchen sei, da man meines Erachtens daraus nützliche Belehrungen ziehen kann.

Wenn man die Wichtigkeit betrachtet, welche ich der Anomalie der Lymphbildung bei der Erklärung der Störung

des Stoffwechsels des Cl, Na und K beigelegt habe, könnte man sich wundern, daß ich nicht denselben Weg bei der Erklärung der Störung der Bilanz des P, Ca und Mg betreten habe. Dies habe ich nicht getan wegen der Spärlichkeit, in welcher CaO und MgO in der menschlichen Lymphe vertreten sind. In der Tat, während sie enthält pro mille: 6,14 NaCl, 0,57 Na_2O, 0,49 K_2O, findet man kaum 0,13 CaO und 0,01 MgO (nach Hensen und Daenhardt) darin, so daß es mir nicht richtig erschienen wäre, wenn ich der Resorption einer kleinen Menge Flüssigkeit aus den Gewebespalten den Verlust von 2,64 g Kalk angerechnet hätte, welchen v. Moraczewski in acht Tagen bei seiner Chlorotischen wahrnahm, die das Körpergleichgewicht behielt, wenig Wasser durch den Darm verlor und kaum 1700 ccm Harn täglich entleerte.

Am Ende meiner Untersuchungen kann es einen gewissen Wert haben, die Durchschnittszahl herzustellen, um fast ein Paradigma der täglichen Zusammenstellung der Faeces und des Harnes bei Chlorose zu haben.

Durchschnittszahl von 5 Chlorotischen und 29 Analysen.

Faeces.		Harn.		
Frische Substanz	114,03	Quantität	1180,00	
Trockene „	19,02	Acidität in HCl	1,61	
Asche	2,73	Gesamtstickstoff	13,04	
Stickstoff	1,27	Harnstoff	24,78	
Eiweiß	7,94	Harnsäure	0,43	
Fett	4,09	NH_3	0,36	
Kohlehydrate	7,77	Cl	7,46	
Cl	0,09	Erd-P_2O_5	0,47	1,84
P_2O_5	0,48	Alkali „	1,37	
S	0,21	Saurer S	0,91	1,15
CaO	0,92	Neutral „	0,24	
MgO	0,26	Präformierte SO_3	2,04	2,18
Na_2O	0,06	Ätherschwefelsäure	0,14	
K_2O	0,36	CaO	0,16	
		MgO	0,22	
		Na_2O	5,60	
		K_2O	1,93	

Wenn man sich kurz fassen will, darf man aus meinen und anderer Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Chlorose die folgenden wichtigen Sätze ziehen:

1. In dem größten Teile der Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel hat man eine N-Retention wahrgenommen, trotzdem andere Untersuchungen notwendig sind, um den Mechanismus dieser Zurückhaltung zu bestimmen.

2. Normal ist die Darmresorption sowohl für die Proteinstoffe als für das Fett und die Kohlehydrate.

3. Oft normal ist die Menge, das spezifische Gewicht, die molekuläre Konzentration und die Acidität des Harns.

4. Die Wasserbilanz vollzieht sich zwischen sehr breiten Grenzen.

5. Das Verhältnis der N-haltigen Bestandteile des Urins zeigt sehr beträchtliche Schwankungen, besonders für das Ammoniak und den Harnstoff.

6. In den meisten Fällen ist die Menge der Ätherschwefelsäure nicht vermehrt, während man nicht selten eine Zunahme des neutralen Schwefels gefunden hat. 13—16 p.c. vom Nahrungsschwefel gehen mit den Faeces verloren, und das übrige wird von den Nieren ausgeschieden; aber S-Retention oder Verlust kann vorkommen, je nachdem Zurückhaltung oder Zerfall des Körpereiweißes stattfindet.

7. Oft haben die Erdphosphate abgenommen, daher ein Verhältnis zwischen Erd- und Alkaliphosphaten, das größer ist als im normalen Zustande. Vom Phosphor der Nahrung erscheint im Kot oft eine etwas größere Menge als gewöhnlich, während man bezüglich des Harnphosphors zuweilen Retention, zuweilen Verlust ermittelt hat.

8. Immer hat man sehr niedrige Mengen Chlor im Kote gefunden, während im Harne manchmal höhere, manchmal niedrigere Mengen als die der Nahrung ausgeschieden worden sind.

9. Die Menge der Kotaschen und ihre Zusammensetzung bezüglich Kalk, Magnesia, Natron und Kali ist normal gewesen.

10. Man hat die Kalk- und Magnesia-Bilanz zuweilen normal gefunden; öfter ist Verlust oder Retention im Organismus vorgekommen, was der Tatsache zuzuschreiben ist, daß bei Chlorose das Knochengewebe manchmal zerfällt, manchmal wieder hergestellt wird.

11. Man hat auch eine gewisse Störung der Natron- und Kalibilanz wahrgenommen, welche wahrscheinlich von den

Veränderungen des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe abhängt.

Literatur.

1. Cantu, Le funzioni gastriche nella clorosi. Riforma med. 1894, Bd. II, S. 15. — Le funzioni digerenti nella clorosi. Archivio clin. med. 1894, H. III.
2. Chatin, P., Du Chloro-Brightisme. Paris, 1894 (Baillière et fils).
3. Conti e Vitali, Sui processi di putrefazione intestinale nella clorosi. Annali Chim. e Farm., 1894, Giugno.
4. Fleitmann, Jahresbericht der Chemie, 1847—48, S. 477.
5. Grawitz, E., Klinische Pathologie des Blutes. Berlin, 1902, 2. Aufl.
6. Grundzach, Zeitschr. für klin. Med., Bd. XXIII, S. 70.
7. Guani, La clorosi febbrile. Morgagni 1894.
8. Honigmann, Wirkung von O_2-Einatmungen auf den Organismus. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XIX, S. 270.
9. Ketscher, Lo scambio azotico nella clorosi. Wratch, 1890, Nr. 46 und Gazzetta degli ospedali, 1891.
10. Lava, Sui rapporti fra lo stato emoglobinico del sangue, la secrezione cloridrica dello stomaco e la escrezione per le urine dell' urea e dei cloruri nella clorosi. Gazzetta med. Torino 1894, Nr. 22, 23, 24.
11. Lipmann-Wulf, Über den Eiweißstoffwechsel bei der Chlorose. v. Noordens Beiträge zur Lehre des Stoffwechsels. Berlin, 1892, Heft 1.
12. Monari, A., La Clorosi. Modena, 1900.
13. v. Moraczewski, W., Stoffwechseluntersuchungen bei Karzinom und Chlorose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XXXIII, S. 385.
14. „ Über die Bedeutung der Chloride bei den Anämien. Dieses Archiv, 1896, Bd. 145, S. 458.
15. „ Stoffwechselversuche bei Anämien. Dieses Archiv, 1900, Bd. 159, S. 221.
16. Müller, Fr., Über den normalen Kot des Fleischfressers. Zeitschr. für Biologie, 1884, Bd. XX, S. 356.
17. „ Berlin, klin. Wochenschr., 1887, S. 434.
18. Murri, A., L'azione del freddo sulle clorotiche e la fisiopatologia della clorosi. Il Policlinico, 1894, M., H. 5.
19. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. Berlin, 1893.
20. „ Die Bleichsucht. Wien, 1897.
21. Porter, Annalen d. Chemie u. Pharmak., 1849, Bd. LXXI.
22. Praußnitz, Zeitschr. für Biologie, 1897, Bd. XXXV, S. 335.
23. Rethers, Th., Beiträge zur Pathologie der Chlorose. Dissertation. Berlin, 1891.
24. Romberg, Bemerkungen über Chlorose und ihre Behandlung. Berlin. klin. Wochenschr., 1897, Nrn. 25—27.

25. **Rieder**, Bestimmung des im Kot befindlichen, nicht von der Nahrung herrührenden Stickstoffes. Zeitschr. für Biologie, 1884, Bd. XX, S. 378.
26. **Robin**, A., Essai d'urologie clinique. Paris, 1877.
27. **Setti**, Il ricambio materiale nella clorosi. Rivista veneta di Scienze mediche, 1895.
28. **Schmoll**, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XXIX, S. 510.
29. **Schöpp**, Deutsche med. Wochenschr., 1893.
30. **Schupfer** u. **De Rossi**, Il ricambio materiale e la patogenesi del l'Anchilostomo anemia. Boll. R. Accademia med. di Roma. 1902, Anno XXVIII., Fasc. IV.
31. **Schücking**, Über Bleichsucht und Stoffwechsel. Wien. med. Wochenschrift, 1891.
32. **Stroh**, Chlorausscheidung bei Magenkranken. Dissert., Gießen, 1888.
33. **Vannini**, G., Il ricambio materiale nell' Anchilostomo anemia. Il Policlinico, 1900.
34. **Wallerstein**, Beiträge zur Kenntnis der Chlorose. Dissert., Bonn, 1890.
35. **Voit**, Physiologie des Stoffwechsels. 1881, S. 78.
36. **Voges**, Über die Mischung der N-haltigen Bestandteile im Harne bei Anämie und Stauungszuständen. v. **Noordens** Beiträge zur Lehre des Stoffwechsels. Berlin, 1892, H. 1, S. 81.
37. **Zülzer**, Sennologie des Harns. Berlin, 1884.

XVI.

Chemische Nierenuntersuchungen mit Berücksichtigung des histologischen Bildes.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts in Berlin.)

Von

Dr. Arnold Orgler.

In den zahlreichen die Pathologie der Niere betreffenden Arbeiten sind die histologischen Verhältnisse und die Zusammensetzung des Harns eingehend berücksichtigt worden; dagegen liegen nur sehr wenige Angaben über die Chemie pathologisch veränderter Nieren vor, und diese Untersuchungen sind meist ohne Berücksichtigung des histologischen Bildes gemacht. Soweit ich die Literatur verfolgen konnte, liegen Bestimmungen über die normale Niere von **Oidtmann**, **Bischoff** und **Volkmann**, für die pathologische Niere nur von **Graanboom** vor.

Meistenteils handelt es sich um Bestimmung der Trockensubstanz; Volkmann allein hat Stickstoffbestimmungen ausgeführt, Graanboom, dessen Eiweißbestimmungen sich nur auf die löslichen Eiweißkörper beziehen, hat auch den Fettgehalt bestimmt.

Die Schuld daran, daß unsere Kenntnisse über die chemische Zusammensetzung der Niere so mangelhaft sind, liegt wohl darin, daß die Niere selbst bisher fast gar nicht zur Entscheidung allgemein pathologischer bezw. pathologisch-chemischer Fragen herangezogen wurde.

Für meine Studien über die sogenannte fettige Degeneration bot die Niere deswegen ein geeignetes Objekt, weil hier sowohl gewöhnliche Fettröpfchen als auch doppelbrechende oder anisotrope Körnchen (Protagon) anzutreffen sind, sodaß ich hoffen konnte, an diesem Objekt die Ursache für das Sichtbarwerden des Protagons studieren zu können. Wie Kaiserling und ich[1] gezeigt haben, kann man die Fettröpfchen nach ihrem optischen Verhalten scharf in zwei Klassen trennen: a) einfachlichtbrechende Tröpfchen, b) doppellichtbrechende oder anisotrope Tröpfchen; letztere unterscheiden sich auch in ihrem Verhalten Osmiumsäure gegenüber von den gewöhnlichen Fettröpfchen, worauf ich hier nicht näher eingehen möchte. Diese doppelbrechenden Körnchen sind kein Fett, sondern bestehen aus Protagon, wie Schmidt[2] und Fr. Müller[3] am Sputum, Fr. Müller[4] und Simon[5] dann bei der Lösung der Pneumonie und ich an Nebennieren[1]) zeigen konnten, d. h. aus einem kompliziert zusammengesetzten Körper, der bei Behandlung mit Barytwasser in die Spaltungsprodukte des Lecithin und in Cerebroside zerfällt, dessen Zusammensetzung aber noch nicht näher bekannt ist. Diese Protagontröpfchen finden sich in einer großen Reihe von Fällen, die man seit Virchows[6] grundlegender Arbeit zur fettigen Metamorphose oder fettigen Degeneration rechnet, so bei der regressiven Metamorphose der Thymusdrüsen, bei der Rückbildung des corpus luteum, bei Pneumonien, in der Aortenintima, bei Karzinom, Sarkom, großer weißer Niere usw.; physiologisch kommen sie ferner in den Nebennieren

[1]) Noch nicht veröffentlicht.

vor. In allen pathologischen Fällen handelt es sich nicht um eine Vermehrung des Protagons, sondern um ein Sichtbarwerden oder Auskrystallisieren dieses Körpers, wie ich[7] durch vergleichende Analysen normaler und in regressiver Metamorphose befindlicher Thymusdrüsen zeigen konnte.[1])

Der Grund für dieses Auskrystallisieren des Protagons mußte nun meines Erachtens in einer Änderung der Lösungsbedingungen liegen, und zur Entscheidung dieser Frage stellte ich vergleichende Untersuchungen an normalen und pathologischen Nieren an. Es wurden die Trockensubstanz, der Fettgehalt, der Gesamtstickstoff und der Amidstickstoff bestimmt. Zur Bestimmung des letzteren bediente ich mich des von Hausmann[8] angegebenen und von Jacoby[9] zum Studium der Autolyse benutzten Verfahrens. Circa 5 g frische Substanz werden mit 20 ccm rauchender Salzsäure in einem Kölbchen am Steigrohr 5 Stunden lang gekocht. Die Flüssigkeit wird in einem Bechergläschen unter guter Kühlung vorsichtig mit vorher geglühter Magnesia usta annähernd neutralisiert, dann in einen Kolben gespült, in dem sich Magnesiamilch befindet, und das freiwerdende Ammoniak in eine Vorlage mit $\frac{n}{10}$ = Schwefelsäure abdestilliert. Der Gesamtstickstoff wurde nach Kjeldahl, Trockensubstanz und Fett nach den üblichen Methoden bestimmt. Die mikroskopische Untersuchung geschah stets an frischen Doppelmesserschnitten mit Berücksichtigung der Doppelbrechung; in den meisten Fällen wurden auch mit Hämalaun und nach Gieson gefärbte Schnitte untersucht.

Die Ergebnisse meiner Analysen habe ich in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Die Tabelle I umfaßt also 11 Nieren, von denen aber in 5 Fällen nur die Trockensubstanz und der Fettgehalt bestimmt

1) An dieser Stelle möchte ich einen Irrtum berichtigen, der mir in meiner Arbeit (dieses Archiv Bd. 167) unterlaufen ist. Ich sage dort Seite 311: „Fr. Müller schloß aus ihrem Auftreten bei der Lungenentzündung, daß diese (sc. doppelbrechenden) Körnchen das Übergangsprodukt bei der Verwandlung von Eiweiß in Fett bilden". Dies ist unrichtig. Fr. Müller schloß aus seinen Untersuchungen bei der Lösung der Pneumonie, daß sich das Fett aus dem im Protoplasma enthaltenen Protagon und Lecithin, nicht aber aus dem Eiweiß bildet.

I. Normale Nieren.

No.	Auf 100 g frische Nieren						Auf 100 g fettfreie Trksb.		Auf 100 g Trksb. Fett
	Trksb.	Fett	fett-freie Trksb.	Amid-N	Ges.-N	Amid-N in p. c. des Ges.-N	Amid-N	Ges.-N	
2	18,58	1,942	16,638	—	—	—	—	—	10,452
3	18,27	2,660	15,610	—	—	—	—	—	14,559
5	18,75	1,949	16,801	—	—	—	—	—	10,395
7	18,67	1,951	16,719	—	—	—	—	—	10,450
8	18,91	3,358	15,552	—	—	—	—	—	17,758
16	18,82	2,681	16,139	0,214	2,587	8,27	1,326	16,030	14,245
17	18,82	2,379	16,441	0,215	2,414	8,91	1,300	14,683	12,640
21	19,44	2,856	16,584	0,230	2,578	8,92	1,387	15,545	14,691
22	18,61	2,183	16,427	0,213	2,428	8,77	1,297	14,780	11,730
18	19,22	1,934	17,286	0,204	2,502	8,15	1,180	14,474	10,063
20	20,22	2,936	17,284	0,225	2,779	8,10	1,301	16,079	14,520

sind; zwei Nieren, 18 und 20, zeigten außerdem noch Stauungserscheinungen: Die Glomeruli und Gefäße waren mehr oder weniger mit roten Blutkörperchen gefüllt.

Sehen wir einmal von diesen zwei letzten Nieren ab, so schwanken die Werte der Trockensubstanzen zwischen 18,27 p. c. und 19,44 p. c. Für die Beurteilung der Trockensubstanz kommt aber als wesentlicher Faktor hinzu der Fettgehalt der Organe, da dieser eine sehr wechselnde Größe darstellt, wie aus der Kolumne 3 hervorgeht. Ich habe daher in Kolumne 4 die Werte der fettfreien Trockensubstanzen zusammengestellt. Den höchsten Gehalt zeigt Niere 5 mit 16,80, den niedrigsten Niere 8 mit 15,55 p. c. Trockensubstanz. Die Schwankungen betragen also 1,3 p. c. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Stauungsnieren, da die roten Blutkörperchen eine größere Trockensubstanz als die Nieren besitzen; dies macht sich naturgemäß an den Stauungsnieren dadurch geltend, daß die Trockensubstanzen höher liegen; sie betragen nämlich 19,22, 20,22 p. c. bezw. fettfrei 17,29 und 17,28 p. c.

Die von mir gefundenen Werte für die Trockensubstanzen stimmen sehr gut mit den Zahlen Oidtmanns[10] überein, dagegen liegen sie etwas höher als die Werte, die Bischoff[11] 17,393 p. c. und Neumeister,[12] dieser allerdings für die entblutete Niere, angeben und bedeutend höher als die von Volkmann[13] angegebene Zahl von 16,55 p. c. Im Einklang stehen

sie auch mit den Werten, die Graanboom[14] für 2 Fälle (Combustio und Pneumonie) angibt; Graanbooms Nieren enthalten 20,4 und 20,0 p. c. Trockensubstanz bezw. fettfrei 15,56 und 16,9 p. c.

Auffallend sind die Differenzen im Fettgehalt; obwohl in sämtlichen Nieren mikroskopisch gar kein oder nur sehr wenig Fett sichtbar war, bewegen sich die Zahlen zwischen 1,934 und 3,358 p. c. oder auf 100 g Trockensubstanz umgerechnet zwischen 10,063 und 17,758 p. c. Dies stimmt vollkommen überein mit den Anschauungen, die Rosenfeld[15] auf dem 20. Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden ausgesprochen hat, daß nämlich das mikroskopische Bild keinen Anhaltspunkt für die Beurteilung des Fettgehaltes der Organe gibt. So findet man, daß von zwei Nieren, die beide chemisch denselben Fettgehalt haben, die eine mikroskopisch maximal verfettet erscheint, während die andere überhaupt kein sichtbares Fett enthält. Andererseits findet man Nieren, die bei viel sichtbarem Fett chemisch niedrige Fettzahlen haben, während Nieren ohne sichtbare Fetttröpfchen viel höheren Fettgehalt aufweisen können. Während die Rosenfeldschen Untersuchungen an mit Osmiumsäure gefärbten Präparaten gemacht sind, habe ich die Objekte stets frisch untersucht, sodaß der Einwand, ein Teil des Fettes könnte vielleicht nicht fixiert sein, bei meinen Untersuchungen fortfällt.

Dieses Verhältnis wird noch deutlicher, wenn wir mit den normalen Nieren 8 und 20, in denen man mikroskopisch kein Fett nachweisen konnte, die pathologischen Nieren 13 und 30 vergleicht, die mikroskopisch das Bild hochgradigster Verfettung darboten.

Niere 8	. . 17,758	Niere 13	. . 15,117
Niere 20	. . 14,520	Niere 30	. . 14,839.

Ja, der Gegensatz wird noch größer, wenn wir die mikroskopisch fettfreie Niere 8 mit einem chemischen Fettgehalt von 17,758 p. c. der mikroskopisch hochgradig verfetteten Niere 14 mit einem Fettgehalt von 13,129 p. c. gegenüberstellen.

Der Gesamtstickstoff schwankt zwischen 2,41 und 2,78 p. c., oder auf fettfreie Trockensubstanz berechnet zwischen 14,47 und 16,08 p. c., also um 1,6 p. c. im ganzen. Die Werte

für Amidstickstoff liegen zwischen 0,204 und 0,230 p. c. oder 1,18 und 1,39 p. c. auf fettfreie Trockensubstanz berechnet. Auf 100 Teile Gesamtstickstoff kommen 8,1 bis 8,92 Teile Amidstickstoff oder im Durchschnitt 8,52 Teile. Dieses Verhältnis bezeichne ich im folgenden mit Amidstickstoffquotient:

II. Nieren mit doppelbrechenden Körnchen.

No.	Auf 100 g frische Nieren						Auf 100 g fettfreie Trksb.		Auf 100 g Trksb.
	Trksb.	Fett	fett-freie Trksb.	Amid-N	Ges.-N	Amid-N in p. c. des Ges.-N	Amid-N	Ges.-N	Fett
30	16,10	2,389	13,711	0,254	2,052	12,38	1,853	14,966	14,839
13	17,96	2,715	15,245	0,257	2,551	10,07	1,685	16,733	15,117
14	17,16	2,253	14,907	0,296	2,525	11,72	1,986	16,938	13,129
15	17,05	1,883	15,167	0,239	2,405	9,94	1,576	15,857	11,044
23	16,93	3,456	13,474	0,199	2,006	9,92	1,476	14,888	20,413
31	15,25	2,358	12,892	0,221	1,926	11,48	1,714	14,940	15,462

Naturgemäß finden sich bei diesen Nieren noch eine Reihe anderer Veränderungen; handelt es sich doch hier stets um chronische Zustände. Einen reinen Fall, bei dem nur doppelbrechende Körnchen vorkamen, und keine Vermehrung des Bindegewebes bestand, stellt die große weiße Niere 30 dar; 13 und 14 zeigten außerdem noch starke Bindegewebsvermehrung, Niere 15 Amyloid; 23 enthielt neben doppelbrechenden Körnchen noch zahlreiche gewöhnliche Fetttröpfchen; 31 stammte von einer Eklampsie und zeigte neben zahlreichen Zellen mit doppelbrechenden Körnchen nekrotische Herde.

Aus der Tabelle sehen wir, daß in allen Fällen die Trockensubstanz vermindert ist; so ist sie in den Nieren 20, 30, 31 bis auf 12,89 p. c. gesunken, weniger tief in Fall 14; am nächsten stehen den niedrigsten normalen Werten die Niere 13 und die Amyloidniere 15. Die Fettzahlen zeigen wieder kolossale Schwankungen zwischen 20,4 und 11,04 p. c., ohne daß sich im mikroskopischen Bild ein Anhaltspunkt hierfür ergeben hat, da sämtliche Nieren das Bild hochgradiger fettiger Degeneration darboten.

Die Gesamtstickstoffzahlen liegen innerhalb der normalen Grenzen; nur die Fälle 13 und 14, die eine starke Bindegewebsvermehrung zeigten, besitzen Werte, die oberhalb der

bei den normalen Nieren gefundenen Werte liegen. Dagegen ist der Amidstickstoff nicht nur absolut vermehrt, sondern auch das prozentuale Verhältnis des Amidstickstoffes zum Gesamtstickstoff, der Amidstickstoffquotient hat sich bedeutend vergrößert. Während bei den normalen Nieren der Quotient 8,5 beträgt, finden sich hier Werte von 9,9 bis 12,4 p. c.

III. Nieren mit trüber Schwellung.

No.	Auf 100 g frische Nieren						Auf 100 g fettfreie Trksb.		Auf 100 g Trksb. Fett
	Trksb.	Fett	fett-freie Trksb.	Amid-N	Ges.-N	Amid-N in p. c. des Ges.-N	Amid-N	Ges.-N	
10	15,56	1,667	13,893	0,225	2,046	11,00	1,620	14,727	10,714
24	16,16	2,413	13,747	0,244	2,195	11,11	1,775	15,967	14,932

Diese beiden Nieren zeigen genau dieselben Verhältnisse wie die Nieren mit doppelbrechenden Körnchen, so daß ich auf das oben Gesagte verweisen kann.

IV. Interstitielle Nieren.

No.	Auf 100 g frische Nieren						Auf 100 g fettfreie Trksb.		Auf 100 g Trksb. Fett
	Trksb.	Fett	fett-freie Trksb.	Amid. N	Ges.-N	Amid-N in p. c. des Ges.-N	Amid-N	Ges.-N	
26	20,99	2,927	18,063	0,227	2,669	8,51	1,257	14,776	13,945
27	18,38	2,607	15,773	0,213	2,341	9,09	1,350	14,842	14,184
12	16,89	2,059	14,831	0,202	2,195	9,20	1,362	14,800	12,191
29	17,28	2,569	14,711	0,204	2,114	9,65	1,381	14,370	14,867
33	16,22	2,517	13,703	0,198	2,114	9,28	1,445	15,646	15,518
19	17,79	2,577	15,213	0,197	2,304	8,59	1,295	15,145	14,485
28	18,54	2,607	15,933	0,200	2,326	8,59	1,256	14,599	14,065

Leider ist es mir nicht gelungen, mit Ausnahme der Nieren 26 und 27, die nur in mäßigem Grade interstitiell verändert waren, reine Fälle von interstitieller Nephritis ohne Parenchymveränderungen zu untersuchen. Die Nieren 12, 29 und 33 zeigten neben interstitiellen Veränderungen noch trübe Schwellung; die Nieren 19 und 28 Nekrosen; zu den in dieser Tabelle aufgeführten Nieren kommen noch die Nieren 13 und 14 aus Tabelle II.

Die beiden reinen Fälle zeigen nun, daß die Trockensub-

Bei Betrachtung der Tabelle sehen wir also, daß bei den Nieren 13 und 14, die neben zahlreichen doppelbrechenden Körnchen noch sehr starke interstitielle Veränderungen zeigten, die für parenchymatöse Nieren verhältnismäßig hohe Trockensubstanz wohl darauf zurückzuführen ist, daß sich hier der Einfluß des Bindegewebes bemerkbar macht, und dementsprechend müssen wir annehmen, daß hier der autolytische Vorgang stärker ist, als es im Amidstickstoffquotienten zum Ausdruck kommt.

Sehr beträchtlich kann dieser Einfluß auf den Amidstickstoffquotienten aber nicht sein. Wenn zum Beispiel ein Drittel der Niere aus vermehrtem Bindegewebe bestände, so würde sich die Trockensubstanz auf 19,3 p. c., also um ca. 3 p. c. erhöhen, der Amidstickstoffquotient sich aber nur um 1 p. c. erniedrigen. Nun kommen bei den interstitiellen Nieren mittleren Grades 12, 26, 27, 29 und 33 solche hohen Werte für die Trockensubstanzen nicht vor, allenfalls könnte man in Fall 26 vielleicht eine geringe Beeinflussung annehmen, sodaß der Einfluß des Bindegewebes in den meisten Fällen nur wenig in Betracht kommt.

Wenn man also auch bei den hochgradig interstitiellen Nieren bei normalen Amidstickstoffquotienten eine Autolyse nicht immer wird ausschließen können, sondern stets noch die Werte für die Trockensubstanzen zu Rate ziehen muß, so geht doch aus meinen Untersuchungen das mit Sicherheit hervor: eine Vermehrung des Amidstickstoffquotienten findet bei interstitiellen Nieren nur dann statt, wenn daneben noch Veränderungen an Parenchym, trübe Schwellung oder doppelbrechende Körnchen vorkommen und muß daher auch hier als Zeichen für einen autolytischen Vorgang gedeutet werden.

Zwei von den in Tabelle III aufgeführten Nieren zeigen noch nekrotische Veränderungen, dabei liegt der Amidstickstoffquotient innerhalb der normalen Grenzen; hier hat also keine Autodigestion stattgefunden. Eine Beeinflussung durch das Bindegewebe ist hier nicht anzunehmen, da die interstitiellen Veränderungen in Fall 19 nur mäßig ausgebildet waren, sodaß ein Einfluß auf den Amidstickstoffquotienten auszuschließen ist. Daß in Nekrosen keine Autolyse vorgeht, steht in vollkommener

Übereinstimmung mit Untersuchungen von Schmoll und Socin[22] in Fr. Müllers Laboratorium, die bei tuberkulösem Käse nur eine geringe Selbstverdauung feststellen konnten.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so sind es zwei pathologische Vorgänge in den Nieren, bei denen wir eine Vermehrung des Amidstickstoffquotienten, also eine Autolyse, und eine Verminderung der Trockensubstanz nachweisen konnten: Die trübe Schwellung und das Auskrystallisieren von Protagon, d. h. ein Teil jener Fälle, die man bisher zur fettigen Degeneration in Virchowschem Sinne gerechnet hat. In welcher Beziehung stehen nun diese chemischen Veränderungen zum Auftreten der doppelbrechenden Körnchen?

Der Grund für das Sichtbarwerden der anisotropen Körnchen kann meines Erachtens ein zweifacher sein: Das Protagon befindet sich in der Zelle in chemischer Verbindung mit einem anderen Zellbestandteil, diese Verbindung wird gespalten und das Protagon fällt aus; oder aber es kommt als solches gelöst in der Zelle vor und krystallisiert infolge einer Änderung der Lösungsbedingungen aus. Beide Fälle sind möglich, beide lassen aber das Auftreten der doppelbrechenden Körnchen als etwas Sekundäres erscheinen und bedingen daher, daß dem Sichtbarwerden ein anderer Prozeß vorangeht, der die gleichen chemischen Veränderungen aufweist. Und das ist in der Tat der Fall: denn auch bei der trüben Schwellung, die dem Sichtbarwerden der doppelbrechenden Körnchen, der sogenannten fettigen Degeneration vorangeht, finden wir die gleichen chemischen Veränderungen.

Wir werden also, da trübe Schwellung und autolytischer Eiweißabbau gleichzeitig auftreten, diese beiden Vorgänge als die morphologische und chemische Erscheinungsform desselben Zellprozesses auffassen können, oder mit anderen Worten: Der Vorgang, den der Histologe als trübe Schwellung bezeichnet, macht sich chemisch als Autolyse + Vermehrung des Wassergehaltes geltend. Hiermit stimmen auch die neuesten histologischen Untersuchungen über trübe Schwellung von Landsteiner[23] überein. Landsteiner wies nach, daß bei parenchymatöser Trübung der Nieren ein Zerfall der Basalstäbchen auftritt, ein Vorgang, den er selbst im Sinne einer Autolyse

deutet. Sekundär treten, wenn der autolytische Zerfall anhält, dann die doppelbrechenden Körnchen auf, und zwar kann dies in direktem Zusammenhange mit der Autolyse stehen, indem das schwerer einschmelzbare Protagon liegen bleibt, oder aber es tritt ein neuer unbekannter Faktor auf, der seinerseits das Ausfallen des Protagons bedingt. Aber noch eine Möglichkeit ist vorhanden; Albrecht trug in Kassel in der pathologischen Gesellschaft die Ansicht vor, daß schon bei der trüben Schwellung feinste myelinogene Körnchen auftreten, die er allerdings für nicht identisch mit dem Protagon hält. Bei der Unvollkommenheit unserer mikrochemischen Reaktionen muß man natürlich in der Deutung solcher Befunde sehr vorsichtig sein, zumal Reaktionen, die an reinen Präparaten gewonnen sind, im Stich lassen, sobald die betreffenden Körper mit anderen Substanzen gemengt sind. Ein gutes Beispiel hierfür bietet z. B. das Verhalten des Protagons Osmiumsäure gegenüber; wie Kossel und Freytag[24] fanden, schwärzt sich reines Protagon mit Osmiumsäure nicht, sobald aber eine geringe Verunreinigung mit Lecithin eingetreten ist, schwärzt es sich deutlich, sodaß man dieses Verhalten benutzen kann, um zu entscheiden, ob Protagon frei von Lecithin ist. Würde es sich zeigen, daß diese myelinogenen Körnchen zur Reihe der Protagone gehören, so könnte man annehmen, daß sie im weiteren Ablauf des autolytischen Vorganges zu den doppelbrechenden Körnchen konfluieren. Dann wäre natürlich die ganze Deutung dieses Prozesses sehr viel einfacher: Auskrystallisieren von Protagon und autolytischer Eiweißzerfall gingen Hand in Hand. Vorläufig kann man aber nur die einzelnen Möglichkeiten erwägen: hoffentlich werden weitere Untersuchungen volle Klarheit in diese Verhältnisse bringen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Orth für die Überlassung des Materials und meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Salkowski, für die vielfache Unterstützung bei Ausführung dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Kaiserling u. Orgler: dieses Archiv. Bd. 167. 1902.
2. Schmidt: Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 4.

3. Fr. Müller: ebenda. 1898 Nr. 4.
4. Derselbe: Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1902.
5. Simon: Archiv für klinische Medizin. Bd. 70. 1901.
6. Virchow: dieses Archiv. Bd. 1.
7. Orgler: dieses Archiv. Bd. 167. 1902.
8. Haussmann: Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 27. 1899.
9. Jacoby: ebenda. Bd. 30. 1900.
10. Oidtmann: zitiert nach Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1899.
11. Bischoff: Zeitschrift für rationelle Medizin. 3. Reihe. Bd. XX. 1863.
12. Neumeister: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1893.
13. Volkmann: zitiert nach Vierordt: Anatomische Tabellen. 1893.
14. Graanboom: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 15. 1882.
15. Rosenfeld: Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1902.
16. Jacoby: l. c.
17. Kraus: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 22. 1887.
18. Hauser: ebenda. Bd. 20.
19. Siegert: Hoffmeisters Beiträge. Bd. 1.
20. Fr. Müller: l. c. u. Verhandlungen der naturforschenden Gesellschaft in Basel. Bd. 13. 1902.
21. Haussmann: Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 29. 1900.
22. Schmoll u. Socin: zitiert nach Fr. Müller.
23. Landsteiner: Zieglers Beiträge. Bd. 33. 1903.
24. Kossel u. Freytag: Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 17. 1893.

XVII.

Die subcutane Myelomeningocele, eine häufige Form der Spina bifida.

Von

Professor E. Neumann

in Königsberg i. Pr.

(Hierzu Taf. X.)

Ein wichtiges Ergebnis der bekannten, im Jahre 1886 in diesem Archiv veröffentlichten Untersuchungen v. Recklinghausens über die Spina bifida besteht in dem Nachweis einer in ihrer Eigenart bis dahin nicht richtig erkannten Form dieser Krankheit, welcher die auch von früheren Untersuchern

öfters, aber in anderem Sinne gebrauchte Bezeichnung „Myelomeningocele“ beigelegt wurde. Der meistens die Lumbosacralgegend einnehmende cystische Tumor entsteht hierbei dadurch, daß die nicht in normaler Weise zu einem Rohr geschlossene, an der Körperoberfläche frei zutage liegende Medullarplatte durch eine zwischen ihr und den Wirbelkörpern transsudierte Flüssigkeit aus der nach hinten geöffneten Wirbelrinne emporgehoben wird; es handelt sich also um einen Zustand, welcher der einfachen partiellen Rachischisis, wo nur die Flüssigkeitsansammlung fehlt und die Medullarplatte demnach der Wirbelrinne flach anliegt, sehr nahe steht, welcher aber gänzlich verschieden ist von der Myelocystocele, einer lokalen Ausweitung des Zentralkanals des geschlossenen Rückenmarks durch Flüssigkeit bei gleichzeitig bestehender Wirbelspalte. Die charakteristischen Merkmale dieser Recklinghausenschen Myelomeningocele wären demnach, wenn sie in typischer Weise ausgebildet vorliegt, folgende:

1. Über die äußere Oberfläche des cystischen Tumor liegt ausgebreitet die Medullarplatte als sogen. Area medullo-vasculosa; dieselbe besitzt cranialwärts sowohl als caudalwärts ein Polgrübchen, welches in den Zentralkanal des Rückenmarks hineinführt.

2. Die eigentliche Sackwand, der diese Schicht aufliegt, wird von der Pia mater spinalis (oder von Pia-Arachnoidea) gebildet; wo die Area aufhört, liegt diese Wand frei oder von einer Fortsetzung der Epidermis bekleidet zutage (Zona epithelio-serosa), am Rande geht sie in normale Cutis über (Zona dermatica).

3. Das Rückenmark ist der Sackwand innen angeheftet an der Stelle des cranialen Pols der Area.

4. Die eine Erweiterung des Subdural-(resp. Subarachnoideal-)Raumes darstellende Flüssigkeitshöhle wird durchsetzt von Nerven, welche teils von dem in ihr enthaltenen Teile des kompakten Rückenmarkstranges, teils von der Innenfläche des von der Area medullo-vasculosa eingenommenen Bezirkes der Sackwand ihren Ursprung nehmen und zu ihren normalen Austrittsstellen in der Wirbelsäule, den Foramina intervertebralia und sacralia, verlaufen.

Wie häufig der bezeichnete pathologische Befund im Vergleich mit anderen Formen der Spina bifida ist, läßt sich zurzeit noch nicht mit Sicherheit feststellen,[1]) jedenfalls geht aber schon aus der v. Recklinghausenschen Arbeit hervor, daß das Bild der Myelomeningocele öfters in verschiedener Weise modifiziert wird und daß infolge dieser Modifikationen Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von anderen Formen entstehen können, während in Fällen, wo die angegebenen charakteristischen Merkmale in typischer Weise ausgebildet sind, die richtige Beurteilung des Zustandes schon aus der äußeren Erscheinungsweise sich mit Sicherheit ergibt. Ich will hier nicht eingehen auf die Folgen, welche eine intrauterin oder auch post partum eintretende Berstung des Cystensackes oder ein die Wandung desselben ergreifender, durch verschiedene Ursachen herbeigeführter Entzündungsprozeß nach sich zieht; es versteht sich von selbst, daß namentlich in letzterem Falle das ursprüngliche Aussehen der Geschwulst bis zur Unkenntlichkeit entstellt werden kann. Wichtiger ist es, zu bemerken, daß auch ohne das Hinzutreten derartiger Zufälle die Myelomeningocelen öfters die eigentümliche Area medullo-vasculosa an der Oberfläche und damit auch die beiden Polgruben mehr oder weniger vollständig vermissen lassen, wie bereits v. Recklinghausen an mehreren Beispielen gezeigt hat, daß es demnach auch eine Myelomeningocele sine Area gibt. In solchen Fällen erscheint der Geschwulstsack an seiner Außenfläche glatt und glänzend, wie eine seröse Haut, bis zum umgebenden Cutisrande hin und, wenn auch bei der anatomischen Untersuchung die im Innern des Sackes vorhandenen Nervenstränge und die Insertion des Rückenmarksstranges an seiner Innenfläche die Diagnose meistens sichern werden, so wird hier doch immer eine genaue mikroskopische Untersuchung

[1]) Die Angabe Muscatellos, daß v. Recklinghausen allein 12 solche Fälle beschrieben habe, beruht auf einem Irrtum; in Wirklichkeit ist die Zahl viel geringer. Nur in 3 Fällen (VI, VII, XIII) war eine deutlich ausgebildete Area medullaris vorhanden; hierzu kommen noch Fall X und XI, bei welchen aber die Area zugrunde gegangen war. Fall XII bietet mehr das Bild einer Rachischisis partialis dar und wird von v. Recklinghausen selbst als eine „Übergangsstufe zwischen begrenzter Rachischisis zur Myelomeningocele“ bezeichnet.

der Sackwand und namentlich des Verhaltens des Rückenmarks an der Verwachsungsstelle erforderlich sein, um einen Irrtum zu vermeiden. Ebenso muß es weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu entscheiden, auf welche Weise der Untergang der Rückenmarkssubstanz der Area erfolgt; wenn von verschiedenen Seiten darauf hingedeutet worden ist, daß dabei wahrscheinlich der macerierende Einfluß des bespülenden Fruchtwassers im Spiele ist, so kann ich dem nicht beistimmen, denn wie ich schon anderer Stelle[1]) bemerkt habe, ist dieses Gewebe trotz seiner großen Zartheit gegen eine solche Schädigung sicherlich geschützt, solange es sich in vitalem Zustande befindet, wie wohl am besten daraus hervorgeht, daß die unter ganz gleichen Verhältnissen befindliche offene Medullarplatte der Rachischisis nach W. Kochs[2]) Nachweis, den ich aus eigener Erfahrung (l. c.) bestätigen kann, bisweilen sogar eine mehr oder weniger kontinuierliche Epitheldecke erkennen läßt. Ein an lebend geborenen Kindern vorhandener Mangel der Area zur Zeit der Geburt dürfte also wohl nur aus einer degenerativen Atrophie ihrer Substanz oder aus einer Nekrose derselben mit nachfolgender Maceration durch die Amnionflüssigkeit zu erklären sein. Daß post partum die verschiedensten Einwirkungen zu demselben Resultat führen können, ist selbstverständlich und kommt nicht weiter in Betracht.

Zu wenig Beachtung hat aber, wie mir scheint, bisher eine zweite Abart der Myelomeningocele gefunden, auf welche die Aufmerksamkeit zu lenken hauptsächlich Zweck dieser Zeilen ist; ich meine diejenigen Fälle, in denen an Stelle der Area eine regulär ausgebildete Cutis und wohl auch ein entwickelter, sogar hypertrophischer Panniculus adiposus sich zeigt, sodaß eine dicke Wand, welche äußerlich von der übrigen Körperoberfläche nicht verschieden ist, die Cyste umschließt; der Name „subcutane Myelomeningocele“ scheint mir für dieselben zur Unterscheidung von der typischen „Myelomeningo-

[1]) E. Neumann, Einige Bemerkungen über die Beziehungen der Nerven und Muskeln zu den Zentralorganen beim Embryo. Roux' Archiv f. Entwicklungsmechanik XIII. 1901.

[2]) W. Koch, Beiträge zur Lehre von der Spina bifida. Dorpat 1881.

cele aperta" am passendsten. In dem reichen von v. Recklinghausen bearbeiteten Material findet sich auffallenderweise kein einziger Fall dieser Art verzeichnet; sämtliche von ihm erwähnte Beobachtungen von Spina bifida mit normaler Hautbildung gehörten der Klasse der Myelocystocele oder der Myelocystomeningocele (Kombination der Myelocystocele mit Myelomeningocele) an; ebenso ist unter einer größeren Zahl von Spina bifida-Präparaten, welche später Muscatello[1]) im v. Recklinghausenschen Laboratorium untersuchte, ein jener besonderen Art der Myelomeningocele angehöriger Fall nicht zu finden, da nur Meningocelen und Myelocystocelen mit normaler Haut beschrieben werden. Auch ein dritter Beobachter, welcher über ein großes Beobachtungsmaterial verfügte und dasselbe anatomisch verwertet hat, Hildebrand,[2]) hat sich darauf beschränken müssen, aus der Kategorie der Myelomeningocelen ein paar Fälle mitzuteilen, in welchen seinen Angaben nach eine aus Rückenmarkssubstanz bestehende Area an der Oberfläche vorhanden war, wobei allerdings zu bemerken, daß der manche Lücken darbietenden Beschreibung zufolge vielleicht auch einige von ihm als Myelocystocelen mit Cutisbedeckung gedeutete Fälle richtiger als subcutane Myelomeningocelen aufzufassen wären. Es ist hiernach leicht verständlich, daß sich mehr und mehr die Ansicht einzubürgern scheint, daß die Anwesenheit normaler Haut über einem Spina bifida-Tumor die Diagnose auf eine Myelomeningocele im v. Recklinghausenschen Sinne ausschließe; das ersehe ich namentlich aus einem von Bockenheimer[3]) kürzlich publizierten Aufsatz, in welchem die charakteristischen Kennzeichen der Myelomeningocele und der Myelocystocele einander gegenübergestellt werden und nur letzterer eine normale Hautdecke zugeschrieben wird, während bei ersterer nur gelegentlich in-

[1]) Muscatello, Über die angeborenen Spalten des Schädels und der Wirbelsäule. Arch. f. klin. Chir. Bd. 47. 1894.

[2]) Hildebrand, Pathol.-anat. u. klin. Unters. zur Lehre von d. Spina bifida und den Hirnbrüchen. Deutsche Zeitschr. für Chir. Bd. 36. 1893.

[3]) Bockenheimer, Zur Kenntnis der Spina bifida. Arch. f. klin. Chir. Bd. 65. 1902.

folge abgelaufener Entzündungsprozesse die Area medullo-vasculosa sich angeblich „epidermisiert“. Ähnliches findet sich in einigen neueren Lehrbüchern.

Und doch ist es sicher nur die Ungunst des Zufalls gewesen, welche es verschuldet hat, daß den vorhin genannten Untersuchern kein Beispiel für die in Rede stehende subcutane Myelomeningocele in die Hände gekommen ist, und sie haben auch keineswegs die Möglichkeit ihres Vorkommens unbedingt in Abrede gestellt, wenigstens spricht v. Recklinghausen nicht nur von „Überhäutungen, Ansiedlungen einer epithelialen Decke auf der geglätteten, von den Resten der medullären Substanz gänzlich gesäuberten Pia“, sondern fügt noch den Satz hinzu: „ob das Piagewebe weiterhin wirklich mit Hautfollikeln und Papillen versehen, gleichsam dermatisiert werden oder auch nur die Beschaffenheit des Gewebes einer Narbe der äußeren Haut annehmen kann, das zu entscheiden, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.“

Bevor ich zu der Beschreibung eines von mir genauer untersuchten Falles einer Myelomeningocele subcutanea übergehe, liegt mir daran, nachzuweisen, daß die Literatur über Spina bifida keineswegs arm an Beobachtungen ist, welche mit der größten Wahrscheinlichkeit hierher gerechnet werden müssen, wenn auch meistens der mikroskopische Befund fehlt und ihre Deutung daher zweifelhaft geblieben ist. Es sei hier zunächst auf die vortrefflichen bildlichen Darstellungen, welche sich in dem Virchowschen Geschwulstwerke vorfinden, hingewiesen (I, S. 180, 81); in Fig. 23 und 24 erblickt man ein aus der Leiche eines Neugeborenen stammendes Präparat einer Spina bifida, welche sich als ein mit Haut vollständig überkleideter sackförmiger Anhang der Lumbosacralgegend darstellt. das Rückenmark heftet sich stark verdünnt an einer trichterförmig eingezogenen Stelle auf der Kuppe des Sackes an, außerdem ziehen Nerven in regelmäßiger Anordnung durch die mit Flüssigkeit erfüllte Höhle. v. Recklinghausen selbst hat in seiner Arbeit konstatiert, daß diese Virchowsche Abbildung die größte Ähulichkeit hat mit seiner Fig. 7, dem Durchschnitt eines typischen Falles von Myelomeningocele mit wohlausgebildeter Area medullo-vasculosa, und die Zusammengehörigkeit

beider Beobachtungen kann trotz der Verschiedenartigkeit der äußeren Erscheinungsweise in der Tat kaum bezweifelt werden; welche Deutung v. Recklinghausen diesem, wenn auch einzigen, so doch wichtigen Unterschied gibt, vermag ich aus seiner Darstellung nicht zu entnehmen; vielleicht hat er die von ihm, wie erwähnt, zugelassene Möglichkeit einer „Dermatisierung der Pia" ins Auge gefaßt.

Bemerkenswert ist, daß auch ein zweiter von Virchow an derselben Stelle abgebildeter Fall von Spina bifida (Fig. 25) genau dieselben Verhältnisse darbietet; in einem mit Cutis überzogenen Sacke sieht man auch hier den Rückenmarksstrang, welcher in verbreitertem Zustande mit der Sackwand verwachsen ist, und die von letzterer zu den Intercerebrallöchern aufsteigenden Lumboscralnerven. Eine Beschreibung oder Abbildung, welche dem v. Recklinghausenschen Paradigma einer Myelomeningocele mit ausgebildeter Area medullaris an der Körperoberfläche entspricht, wird dagegen in dem Virchowschen Geschwulstwerke vermißt, was nicht gerade dafür spricht, daß diese Fälle die Majorität bilden.

Gute Abbildungen von Spina bifida-Präparaten, welche ich der Myelomeningocele subcutanea zurechnen zu dürfen glaube, finden sich auch in älteren Werken. Ich erinnere an Cruveilhiers Tafel IV in der 16. Lieferung seines berühmten Atlas der pathologischen Anatomie; man erblickt hier in Fig. 4' auf dem Durchschnitt des Tumors die Anheftung des sehr voluminösen Rückenmarksstranges, welcher sich in der Dicke der Sackwandung verliert („allait se perdre dans l'épaisseur des parois de la tumeur") und die Nerven in ihrem Verlauf von ihrem Ursprung an der Wandung bis zum Kreuzbein; die bedeckende Haut erscheint normal, die Wand sehr dick.

Ebenso habe ich kein Bedenken, eine den Froriepschen Chirurgischen Kupfertafeln und der Dissertation von Natorp: „De Spina bifida", Berlin 1838, entnommene Abbildung aus Försters „Mißbildungen des Menschen", nämlich Tafel XVI, Fig. 3, 4, hier anzureihen; auch hier wiederholt sich das Bild eines aus der Wirbelsäule zu der Höhe des Cystensackes emporsteigenden und mit einer konischen Anschwellung demselben adhärenten Rückenmarks und den über der Innenfläche

verteilten Nervenursprüngen; eine dicke Hautbedeckung umschließt den Sack, wie es nach Försters ausdrücklicher Angabe im Text „bei der großen Mehrzahl der Fälle“, bei denen es sich nämlich um eine Anhäufung von Flüssigkeit im Subarachnoidealraum handelt, zu beobachten ist.

Ferner wäre hier anzuführen ein Aufsatz von H. Ranke[1]) mit den begleitenden bildlichen Darstellungen; es sind daselbst fünf Fälle von Spina bifida lumbalis resp. lumbosacralis beschrieben, in nicht weniger als 3 derselben besteht die Decke des Sackes aus Cutis vera, und zwar war diese in einem Falle vollständig erhalten, bei den beiden anderen „teilweise eingerissen und brandig“, die Frage, ob ursprünglich bei ihnen eine Area medullaris bestanden hatte, also vielleicht nicht mehr mit Sicherheit zu entscheiden. Bei allen drei Fällen aber zeigen sich, wie aus den Abbildungen hervorgeht, vollständig übereinstimmende Verhältnisse in Bezug auf die Insertion des Rückenmarks und die Beziehungen der Nerven zur Sackwand, und überall befand sich zweifellos die Flüssigkeit zwischen den Rückenmarkshäuten. Es lag also mindestens in einem Falle eine richtige Myelomeningocele subcutanea vor.

Bemerkenswert sind auch die Erfahrungen von W. Koch (l. c.) inbetreff der von ihm als Myelocele sacralis bezeichneten Zustände, in welchen er zwar ein herniöses Hervortreten des zum Medullarrohr geschlossenen Rückenmarks, verbunden mit einer Hervorbuchtung seiner sämtlichen Häute inclusive Dura mater erblickt, die wir aber nach den gegenwärtig vorliegenden Erfahrungen in die Kategorie der v. Recklinghausenschen Myelomeningocelen zu stellen berechtigt sind, wie am besten aus einem Vergleiche der Abbildungen hervorgeht. Von diesen sogen. „Myelocelen“ gibt Koch nun an, daß „bisweilen die Stelle der Geschwulstoberfläche, welche mit dem Rückenmark verwachsen ist, äußerst dünn und durchsichtig erscheint, so daß man in das Innere der herniösen Hervorbuchtung eine Strecke weit hineinsehen kann; erst in dem Umkreise dieser Zone beginnt das volle Cutisgewebe und noch mehr gegen die Basis der Geschwulst hin die Unterfütterung

[1]) H. Ranke, Zur Ätiologie der Spina bifida lumbalis und lumbosacralis. Jahrb. d. Kinderheilkunde Bd. XII. 1878.

dieses Gewebes mit Fett, Muskeln und Fascien"; diesen Fällen, die zu ulcerösen Zerstörungen und Berstungen der dünnen Deckmembran tendieren, werden dann aber andere gegenübergestellt, in welchen „die Bedeckungen des Bruchsackes sehr dick sind; auf eine den Konus (des Rückenmarks) deckende, dessen zur äußeren Haut gerichteten Teil vielleicht durchwachsende Dura mater (!) folgt Fettgewebe, diesem eine wohlausgebildete Cutis" und es wird hinzugefügt: „bekannt ist, daß unter diesen Verhältnissen das Fettgewebe die Mächtigkeit eines Lipoms erreichen kann". Auf der beigegebenen Abbildung Fig. 2 sieht man einen sehr voluminösen, an der Oberfläche mit Härchen besetzten Hautüberzug, der seine größte Mächtigkeit über dem anhaftenden Rückenmark und den Nervenursprüngen erreicht.

Später erst, nach dem Erscheinen der Recklinghausenschen Arbeit hat Thoma in seinem Lehrbuch d. allgem. Pathol. Anatomie (p. 255) eine Darstellung der anatomischen Verhältnisse der Myelomeningocelen gegeben, in welcher er zwar den v. Recklinghausen'schen Angaben im übrigen folgt, in Bezug auf die Bedeckung aber hervorhebt, daß diese zwar in gewissen Fällen nur an den Rändern aus den Geweben der äußeren Haut besteht, während sie in der Mitte die Eigenschaften der nach hinten offenen Rückenmarksanlage darbietet, daß aber häufig sich die Hautdecken weiter herauferstrecken und allseitig eine auf der höchsten Konvexität der Geschwulst befindliche eingezogene Stelle umgrenzen, welche „entweder vernarbt ist oder einen kurzen Abschnitt des nach außen offenen Zentralkanals des Rückenmarks darstellt."[1]) Die Thomasche Fig. 142 betrifft, soweit die Zeichnung ein Urteil gestattet, gerade einen Fall der letzteren Art, wiederholt übrigens in typischer Weise die bekannten Eigentümlichkeiten der Myelomeningocelen.

[1]) Letztere Angabe dürfte auf Virchow zurückzuführen sein, welcher bei der Erklärung seiner schon erwähnten Fig. 24 in der Geschwulstlehre allerdings bemerkt, daß die bedeckende Haut eine feine in das Rückenmark hineinführende Öffnung zeige. Virchow selbst scheint aber später an dieser Beobachtung zweifelhaft geworden zu sein, wie aus seiner Notiz im 27. Bande des Archivs hervorgeht; von weiteren Angaben über eine freie Ausmündung des Zentralkanals bei der mit Cutis überkleideten Spina bifida sind mir nur die Beobachtungen von Tourneux und Martin bekannt (s. u.).

Zu den angeführten Fällen gesellt sich sodann auch als wahrscheinlich ganz analog eine Beobachtung, welche Marchand in seinem Artikel „Spina bifida“ (Reclencyklopädie Bd. XXII) beschrieben und abgebildet hat; auch hier sehen wir durchweg den Sack sehr dickwandig; freilich fehlte, wie angegeben wird, im mittleren, durch eine Furche abgegrenzten Teil der Geschwulst die Epidermis, vielleicht jedoch nur infolge eines Abschnürungsversuches, der zu beginnender Gangrän geführt hatte. In der Abhandlung wird bemerkenswerterweise v. Recklinghausen gegenüber besonders hervorgehoben, daß es Myelomeningocelen gibt, „wo tatsächlich Cutis und Unterhautfett den hervorgetretenen Teil des Sacks bedeckt“ und an mehreren Stellen von einer „Überhäutung“ derartiger Cystensäcke gesprochen.

In sämtlichen bisher zusammengestellten Fällen fehlt leider eine mikroskopische Untersuchung, so daß nicht nur die Frage, inwieweit sich die verschiedenen Rückenmarkshäute an der Bildung der Sackwand beteiligen, sondern auch das Verhalten des Rückenmarks selbst zu seiner Bedeckung unentschieden bleibt. Eine wichtige Ergänzung bilden daher 2 Arbeiten, welche über diese Punkte auf Grund des histologischen Befundes Auskunft zu geben suchen, es sind dies die Arbeiten von Hofmokl[1]) und von Tourneux-Martin[2]), beide aus der Zeit vor dem Erscheinen der v. Recklinghausenschen Abhandlung stammend und später jedenfalls zu wenig beachtet. Hofmokls Fig. 2 Taf. XVI gibt das Bild der mit dem Rückenmark verwachsenen äußeren Haut auf einem mikroskopischen Durchschnitt, man erkennt eine normal ausgebildete, mit Papillen und Epidermis ausgestattete Cutis, und ein subcutanes, lockeres, gefäßreiches Gewebe, darunter eine besondere „gefäßreiche kleinzellige, ziemlich dicke Bindegewebsablage“ (als umgewandelte Dura mater gedeutet!) und in der Tiefe, von dieser Bedeckung scharf abgesetzt, das Rückenmark, „dessen einzelne Bündel mit einer feinen zelligen Schicht umgeben sind, die man als Arachnoides

[1]) Hofmokl, Über d. Wesen u. d. Behandlung der Spina bifida. Wiener Medizin. Jahrb., Jahrgang 1878.

[2]) Tourneux u. Martin, Contribution à l'histoire du Spina bifida. Journal de l'Anat. et de la Physiol. Année XVII. 1881.

auffassen kann"; der Fall, zu dem dieses Präparat gehört, ist nicht speziell angegeben, aus dem Zusammenhange geht jedoch hervor, daß es sich um eine richtige Myelomeningocele handelte, von der auch gute Beispiele in den Figuren 3 und 4 abgebildet sind. — Weitergehende Aufschlüsse bringt die interessante Abhandlung von Tourneux und Martin, in welcher über nicht weniger als 8 Fälle von Spina bifida berichtet wird, bei denen sich sämtlich ein ganz übereinstimmender Befund dargeboten haben soll; überall setzte sich die äußere Wandung des Sackes aus folgenden Schichten zusammen: 1. eine in normaler Weise entwickelte Epidermis, der jedoch ebensowohl Papillen, als Haare, Haarbalgdrüsen und Schweißdrüsen fehlten; 2. eine sehr dicke Lage eines dichten fibrösen Gewebes mit zahlreichen Spindelzellen („corps fibroplastiques") und Rundzellen, jedoch ohne elastische Fasern — kein subcutanes Fettgewebe; 3. eine Schicht medullärer Substanz, welche nicht continuierlich ist, sondern von gefäßhaltigen Bindegewebszügen durchsetzt ist; dieselbe ist zum Teil scharf abgegrenzt gegen das Derma, zum Teil findet ein allmähliger Übergang statt, indem beide Schichten „se pénétrent reciproquement" — auf einer Abbildung (Fig. 8) sieht man mehrere kleine Inseln von Rückenmarkssubstanz, durch breite Bindegewebsinterstitien voneinander getrennt. — Dieses Rückenmarksgewebe besteht hauptsächlich aus Neuroglia, in welche zahlreiche runde und ovale Kerne von „Myelocyten" und einige in der Entwicklung begriffene Ganglienzellen eingeschlossen sind; 4. eine innere fibröse Haut, bestehend, wie die Autoren annehmen, aus der ausgedehnten und verdünnten Dura und Arachnoidea, worauf ich später zurückkomme.

Berücksichtigen wir die übrigen, von Tourneux u. Martin gemachten Angaben über die Fälle, welche die beschriebene Beschaffenheit der Cystenwand darboten, insbesondere den Umstand, daß die Flüssigkeit sich in einer mit den Subarachnoidealräumen der oberen, unversehrten Teile des Rückenmark kommunizierenden Höhle befand, und daß sowohl der die Höhle durchziehende, an der Wand befestigte Rückenmarksstrang und die von der Innenfläche des Sackes entspringenden Nervenstämme einen von der Pia gebildeten Übergang besaßen, so

ist damit wohl ein vollgültiger Beweis dafür geliefert, daß wir es bei diesen 8 Fällen wiederum mit Myelomeningocelen zu tun haben, deren Area medullaris aber nicht, wie es v. Recklinghausen in seinen Beobachtungen gesehen hat, frei zu tage lag, sondern vielmehr unter einen cutisähnlischen epidermisierten Decke vollständig verborgen lag; von der normal entwickelten Haut der Umgebung unterschied sich diese Decke freilich durch den Mangel an Haaren und Drüsen, sowie das Fehlen elastischer Fasern und eines subcutanen Fettgewebes, doch wird von den Verfassern auf einen von Chambard in dem Progrés médical 1880 mitgeteilten analogen Fall hingewiesen, in welchem wenigstens eines der genannten Attribute einer normalen Haut, nämlich Schweißdrüsen, entwickelt waren.

Von großem Interesse ist es, daß Tourneux u. Martin außer den von ihnen selbst beobachteten Fällen zwei andere ihnen bekannt gewordene Beobachtungen erwähnen, welche sich bei übrigens idemtischem anatomischen Verhalten dadurch auszeichneten, daß an die Stelle der Rückenmarkanheftung der Zentralkanal frei nach außen mündete und ebenso soll, wie sie angeben, von Morillon (Thèse Paris 1865) ein Fall beschrieben sein, in welchem ein am oberen Rande des Tumors in einer kleinen Vertiefung mündender, in das Rückenmark hineinfindender Kanal bestand, der zur Zeit der Geburt noch nicht existierte. Dieser Befund, welcher sich der bereits erwähnten Virschowschen Beobachtung anreiht, wird die Vermutung rechtfertigen, daß hier eine Erscheinung vorlag, welche der „oberen Polgrube“ der v. Recklinghausenschen Area medullaris aperta entsprach und somit eine weitere Übereinstimmung zwischen unbedeckten und subcutanen Myelomeningocelen dokumentiert.

Nur ein Umstand dürfte geeignet sein, die Auffassung, daß diese Tourneux-Martinschen Fälle Myelomeningocelen im Sinne v. Recklinghausens waren und sich von ihnen nur durch die unter der Hautdecke versteckte Lage der Area medullaris unterschieden, zweifelhaft zu machen und bedarf weiterer Aufklärung. Die französischen Autoren bestehen nämlich darauf, daß unterhalb der flach ausgebreiteten Rückenmarksschicht sich

nicht nur die weichen Rückenmarkshäute, sondern auch die Dura mater als Unterlage vorfindet und eine von ihnen entworfene schematische Zeichnung zeigt demnach, wie das Rückenmark an der dorsalen Seite diese sämtlichen Häute durchbricht und sich außen auf demselben ausbreitet, während die freie Area der v. Recklinghausenschen Myelomeningocelen nur der Pia resp. Pia und Arachnoidea aufliegt und in Verbindung mit dieser die dünne Wand bildet. Die Richtigkeit jener Angabe, die für die Beurteilung von großer Wichtigkeit ist, hat indessen schon von Recklinghausen mit Recht bezweifelt und sie muß um so mehr auffallen, als sie im Widerspruch steht mit der Darstellung, welche Tourneux u. Martin selbst von der Entstehung der Mißbildung geben, indem sie als Ausgangspunkt derselben ganz richtig das Offenbleiben der embryonalen Medullarplatte, welche im Zusammenhange mit der ventralen Pia durch eine an ihrer Vorderfläche sich ansammelnde Flüssigkeit emporgehoben wird, bezeichnen.

Seit der besprochenen französischen Arbeit, welche vor nunmehr 23 Jahren publiziert worden, fehlt es, obwohl die Literatur über Spina bifida noch reichlichen Zuwachs erhalten hat, doch meines Wissens gänzlich an Untersuchungen, welche auf das Problem der subcutanen Myelomeningocelen näher eingegangen sind, und der nachfolgende Beitrag ist daher wohl geeignet, eine Lücke auszufüllen. Es handelt sich um einen Krankheitsfall aus der hiesigen chirurgischen Klinik und die Überlassung der klinischen Aufzeichnungen verdanke ich meinem geehrten Kollegen Herrn Geheimrat Garrè.

Krankheitsgeschichte.

8 Monate altes uneheliches Kind, aufgenommen in die Klinik am 17. X. 02.

Anamnese: Der Pflegevater bekam das Kind sofort nach der Geburt in Pflege. Die Eltern bemerkten eine Geschwulst auf dem Kreuz von etwa Kartoffelgröße. Das Kind gedieh sonst gut, die Geschwulst nahm aber ständig an Wachstum zu. Stuhlgang war stets breiig-dünnflüssig. 4 Monate Ernährung mit der Brust, seither mit Kuhmilch.

Status praesens: Gracil gebautes, atrophisches Kind. Haut von blasser Farbe. Muskulatur und Fettpolster schwach entwickelt.

Nabel etwas prominent, in seiner oberen Hälfte eine kleine Lücke fühlbar, so groß wie die Kuppe des kleinen Fingers, beim Schreien wölbt sich

durch dieselbe Eingeweide vor. Innere Organe ohne nachweisbare Abnormitäten. Harn vom Kot bisher nicht zu trennen gewesen.

Auf dem Rücken des Kindes im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Kreuzbeines eine breitbasig aufsitzende Geschwulst von prall elastischer Konsistenz; soweit der breite Stiel es gestattet, beweglich, jedoch durch den Stiel mit der Unterlage fest verwachsen. Die Geschwulst bietet deutlich Fluktuation. Die Haut über derselben blaß, nicht gerötet, nicht exulceriert, nicht auffallend verdünnt. Bei Durchleuchtung der Geschwulst leuchtet sie hellrot auf, die subcutanen Gefäße in ihrer Verzweigung deutlich auf der rot durchleuchtenden Geschwulst sichtbar; die ganze Geschwulst offenbar von einer klaren Flüssigkeit erfüllt. Die Größe entspricht ungefähr genau in Form und Umfang dem Kopfe des Kindes. Beim Druck auf die Geschwulst keine Vorwölbung im Bereich der noch in Fingerkuppengröße klaffenden großen Fontanelle. Bei der Röntgendurchleuchtung gibt die Wandung der Geschwulst im horizontalen Äquator einen ringförmigen Schatten.

29. X. 02. Messung der Geschwulst ca. 34 cm im horizontalen sowohl wie im vertikalen Äquator. Beim Versuch, die Basis der Geschwulst zu untersuchen, gelingt es nicht, in eine offene Knochenrinne (Spina bifida) zu gelangen. Das Röntgenbild gibt über das Verhalten der Wirbelsäule keinen sicheren Aufschluß, in der Wand der Geschwulst keine schattenwerfende Substanz.

2. XI. 02. Der Tumor ist während des Aufenthaltes in der Klinik bereits etwas größer geworden. — Die rechte untere Extremität erscheint völlig paralytisch, die linke größtenteils. An der linken werden Streckbewegungen der großen Zehe wahrgenommen.

Trotz modifizierter Ernährung und einer kurzen Calomelbehandlung (3 $\times$ 0,01) fast stets Durchfälle, selten normale Stühle.

Heute morgen Temp. 38,7. Husten. Bronchialatmen über verschiedenen Stellen rechts und links hinten.

7. XI. 02. Entwicklung einer Bronchopneumonie, sowie einer Enteritis unter hohem Fieber, denen das Kind abends 5½ Uhr erliegt.

Die am 8. XI. 02 von Herrn Professor Dr. M. Askanazy ausgeführte Sektion ergab folgenden Befund:

Dürftig genährte Kindesleiche mit Spitzfußstellung. Am Schädel sieht man die große Fontanelle von ca. 1 cm im Längs- und Querdurchmesser. Schädelknochen überall gut entwickelt, dolichocephalischer Schädel (leicht oxycephalisch).

Am Rücken findet sich ein den Kopf des Kindes noch an Größe übertreffender cystischer Tumor, welcher sich im Bereich des unteren Lendenwirbels und des Kreuzbeines nach unten entwickelt hat. Der Tumor endigt nach unten ca. 4 cm oberhalb der Analöffnung, reicht seitlich beiderseits bis in die Lumbalgegend. Läßt man den Tumor nach oben zurückfallen, wozu er Neigung hat, so liegt sein oberer Pol ca. 2 cm unterhalb der spin. scapul., ein wenig mehr nach rechts geneigt. Tumor von

intakter Haut überzogen. Konsistenz von mäßig gespannter, deutlicher Fluktuation. Es wird die ganze Wirbelsäule hinten bis zum Tumor freigelegt, dann der Tumor rund herum umschnitten. Bei der Ablösung der Wirbelsäule fällt die Atrophie der Glutaealmuskeln auf, die sowohl rechts wie links rosig grau, dünn und von Fettgewebsstreifchen durchwachsen erscheint.

Mit Sicherheit läßt sich konstatieren, daß Hals- und Brustwirbelsäule und die oberen 4 Lendenwirbel durch den cystischen Tumor in keiner Weise verändert sind. Dagegen läßt sich der proc. spinos. des 5. Lendenwirbels unter dem cystischen Tumor nicht mehr freilegen, derselbe scheint vielmehr zu fehlen. Es erweitert sich der Wirbelkanal hier derart, daß die seitlichen Knochenränder breit auseinander zu stehen scheinen. Es wird die ganze Wirbelsäule mitsamt dem Tumor herausgelöst. Dabei zeigt sich, daß aus der durchtrennten Halswirbelsäule viel farblose wässrige Flüssigkeit herausfließt, wenn man dieselbe nach abwärts richtet. Zugleich verliert der cystische Tumor an Spannung. Das Präparat wird in Formol eingelegt und nach einigen Tagen weiter untersucht. Das Rückenmark und seine Häute zeigen bis zum Beginn des cystischen Sackes normale Verhältnisse. Am 5. Lendenwirbel öffnet sich die Wirbelsäule hinten. Hier setzt sich die Dura auf die Oberfläche des Tumors fort. Nach einer Inzision von hinten entleert sich ca. ½ Liter klarer, kaum gelblich gefärbter Flüssigkeit. Die Innenwand des Sackes ist glatt, undurchsichtig, weiß. Durch sein Lumen ziehen Nervenwurzeln von verschiedener Dicke, die von der Hinterfläche der Wirbelkörper abgehen und sich an die Sackwand oben und hinten inserieren. Einzelne Nerven anastomosieren miteinander. Die äußere Wand der Cyste zeigt unter der äußeren Hautdecke ein derbes, fibröses Blatt, welches von der fibrösen Innenwand der Cyste durch eine zarte, rötlichgraue, stellenweise bis 1 mm dicke Gewebsschicht getrennt ist, die sich unter dem Mikroskop als Zentralnervensubstanz (viel Gliasubstanz, einzelne variköse markhaltige Fasern) zu erkennen gibt. An der oberen Grenze, wo das Rückenmark in die Cyste übergeht, endigt die hintere Durabekleidung in der Haut des oberen Cystenabschnittes, während der Rückenmarkscylinder sich zu einem weißlichen Blatt verschmächtigt, das sich in die hintere Cystenwand hineinschiebt. Die erwähnte rosige Gewebslage entspricht der Fortsetzung der Medulla, der cystische Raum einer cystischen Erweiterung der intermeningealen Räume an der Vorderfläche des Rückenmarks.

Über dem rechten Trochanter ein dekubitaler Defekt.

Pleurahöhle: kein Erguß.

Linke Lunge ist im Mittellappen größtenteils atelektatisch und enthält in allen 3 Lappen bis bohnengroße hämorrhagische pneumonische Herde, die auf der Schnittfläche prominieren. An der Hinterfläche des Unterlappens finden sich mehrere Herde nebeneinander, die sich z. T. im Zustande zentraler eitriger Erweichung befinden. Schleimhaut der Bronchien stark gerötet.

Rechte Lunge zeigt gleichmäßig starken Luftgehalt und enthält im Ober- und Unterlappen mehrfache von eitriger Einschmelzung betroffene Herde. Im Unterlappen befindet sich eine fast walnußgroße Höhle mit teils gelblicher, teils rötlicher Innenwand; ein besonderer Inhalt in dieser Höhle nicht erkennbar. Die Lungengefäße enthalten nur Leichengerinnsel. Der nach dem Unterlappen abgehende Hauptbronchus steht mit der erwähnten großen Höhle im Zusammenhang.

Herz von entsprechender Größe. Foramen ovale und Ductus Botalli geschlossen. Klappenapparat o. Bsdh. Herzmuskel hellrot, mäßig fest.

Milz etw. vergrößert, 6, 4½ 1½ cm. Pulpa fleckig rot, ziemlich fest.

Nebennieren klein, Rinde fettfrei.

Capsula fibrosa der Niere geht glatt ab. Niere blaßrot, ein wenig trübe. Auch rechte Nierensubstanz blutarm.

Mesenterialdrüsen geschwollen, präsentieren sich als zahllose, ziemlich feste, rötlich-graue, bis erbsengroße Lymphknofen.

Im Duodenum und Magen galliger Inhalt, Magenschleimhaut blaß. Aus der papill. duoden. quillt glasiger, farbloser Schleim, wie auch die Gallenblase mit farblosem, schleimigen Inhalt erfüllt ist. — Leber braunrot, von verwaschener Läppchenzeichnung. — Blase stark kontrahiert. Uterus und Adnexa blaß, ohne Besonderheit. — Im Dünndarm und Dickdarm eigelber Inhalt, die Schleimhaut gerötet, Peyersche Plaques stark geschwollen und gerötet.

Anatomische Diagnose: Spina bifida lumbosacralis (Myelomeningocele cystica mit intaktem Hautüberzug), Bronchitis, Bronchopneumonia multiplex abscedens, Enteritis follicularis.

Nachdem einige von Herrn Askanazy angefertigte Schnitte durch ein der Höhe des Cystensackes entnommenes Stück seiner Wandung innerhalb der bereits bei frischer Untersuchung nachgewiesenen nervösen Schicht unerwarteterweise die Anwesenheit wohlerhaltenen Zentralkanalepithels aufgedeckt hatten, wurde von mir eine genauere Untersuchung des Präparats vorgenommen und es zeigte sich folgendes:

In Bezug auf den makroskopischen Befund sei zunächst noch erwähnt, daß das Rückenmark, nachdem es unterhalb des vierten, noch normal ausgebildeten Lendenwirbelbogens aus dem geschlossenen Wirbelkanal hervorgetreten, alsbals seine cylindrische Form einbüßt, sich abplattet und verbreitert, so daß es bei seinem Aufsteigen zu der Sackwand die Gestalt eines etwa 1 mm dicken flachen Bandes mit einer dorsalen und einer ventralen Fläche annimmt. Der Übergang in diesen platten Teil findet unter stumpfem Winkel statt, der dor-

sal aufwärts gerichtete abgeflachte Teil ist fast 2 cm lang und verbreitert sich allmählich, so daß er in einer 1 cm langen Linie mit der Innenfläche des Sackes in Verbindung tritt. Eine Fortsetzung der Rückenmarkssubstanz in die Sackwand hinein läßt sich deutlich verfolgen, sie erscheint als die bereits erwähnte lockere, sehr leicht zerreißliche, über einen großen Teil der dorsalen und lateralen Wandungen ausgebreitete Schicht und ist am stärksten entwickelt an der Insertionsstelle des Markes, wo sie ca. 1½ mm dick ist, während sie caudalwärts sich immer mehr verdünnt. — Umschlossen wird das Rückenmark, soweit es im Sacke sich befindet, von einer Fortsetzung der etwas verdickten und fest verschmolzenen Pia und Arachnoidea, die Dura mater spinalis läßt sich als innerste Schicht der Sackwand nur bis zu der Stelle, wo das Rückenmark in dieselbe eintritt, deutlich verfolgen, eine lockere, unvollständige Verwachsung der Dura mit den weichen Rückenmarkshäuten besteht in der Gegend des vierten Lendenwirbels, im übrigen ist der Subduralraum frei und führt direkt in die Cystenhöhle, welche demnach als eine kolossale Erweiterung desselben aufgefaßt werden muß.[1])

Den Boden der Höhle bildet die muldenförmig vertiefte hintere Fläche der Kreuzbeinwirbel, dieselbe ist bedeckt von einer locker aufliegenden Fortsetzung der Dura mater, welche sich auch auf die laterale und hintere (candale) Wand des Sackes erstreckt und dorsal ohne nachweisbare Grenze in die von den weichen Rückenmarkshäuten gebildete innere Auskleidung der Sackwand übergeht. An der unteren Spitze des Kreuzbeins, wo sich der Sack an dasselbe ansetzt, bildet die Dura einen kleinen trichterförmigen nach abwärts gerichteten Recessus in der Medianlinie, die Steißbeinwirbel ragen nach hinten (caudalwärts) über den Sack hinaus.

Die Ursprünge der Nerven an der Innenfläche des letzteren

[1]) Die meisten früheren Untersucher beschreiben als Sitz der Flüssigkeit den Subarachnoidealraum; ohne die Richtigkeit dieser Angabe bestreiten zu wollen, glaube ich doch in meinem Falle von dem oben angegebenen Sachverhalt mich genügend überzeugt zu haben, mit dem auch einige Beobachtungen Hildebrands (l. c.) übereinstimmen; übrigens handelt es sich hier um eine durchaus nebensächliche Frage.

sind über ein großes Feld verteilt, sie zeigen keine ganz symmetrische Anordnung, doch lassen sich jederseits leicht zwei Reihen von Nerven unterscheiden, eine mediale, welche ca. 7—8 cm entfernt von der dorsalen Mittellinie des Sackes entspringt, und eine laterale, deren Ursprung noch um mindestens ebensoviel weiter nach außen rückt, so daß sie sich beträchtlich der vom Kreuzbein gebildeten Grundfläche des Sackes nähern. Die Nerven der ersteren Reihe, die vorderen ventralen Wurzeln der Sacralnerven darstellend, durchsetzen strangförmig die Sackhöhle in der Richtung gegen die Foramina sacralia, die als hintere Wurzeln aufzufassenden lateral entspringenden Nerven erscheinen dagegen meistens als in die Wand eingefügte, vorspringende Trabekel derselben und lassen sich bis zu den lateralen Rändern der muldenförmigen Vertiefung des Kreuzbeins verfolgen, in welche sie sich einsenken. — Die Größe des Bezirkes der Nervenursprünge läßt sich daraus ermessen, daß sie sich nach hinten (caudalwärts) noch über die Kuppe (Pol) des Sackes hinauserstrecken und auch lateral über den horizontalen Äquator (eine die ventrale und dorsale Hälfte trennende Ebene) hinausgehen; hiernach würde der sagittale Durchmesser dieses Ursprungsfeldes über ca. 10 cm, der transversale mindestens 15 cm betragen, eine Ausdehnung, welche die von den Autoren für die freiliegende Area medullovasculosa angegebenen Maße erheblich überschreitet. Ein gegen jenen caudalen Recessus der Dura an der Spitze des Kreuzbeins hinziehendes Filum terminale gelang es mir nicht aufzufinden.

Was die äußere Sackwand betrifft, so sieht man überall einen ziemlich derben, bräunlich pigmentierten, ganz normalen Hautüberzug und ein mehr oder weniger stark entwickeltes Polster von subcutanem Fettgewebe, seitlich wird die Wand bedeutend verstärkt durch beträchtliche Zunahme des letzteren; auf der konvexen Wölbung folgt dem Fettgewebe sofort eine fibröse, vielleicht als Fortsetzung der Fascia lumbodorsalis zu betrachtende Lage und darunter die lockere Schicht nervöser Substanz mit der inneren Grenzmembran.

Mikroskopischer Befund.

So wünschenswert eine die gesamte Wand des Sackes und die an dieselbe befestigten Teile des Rückenmarks umfassende

Untersuchung gewesen wäre, so mußte davon doch begreiflicherweise Abstand genommen und die mikroskopische Prüfung auf einzelne exzidierte Stücke beschränkt werden; diese wurden in Alkohol absol. nachgehärtet, geschnitten und teis in Hämatoxylin, teils in Picrocarmin gefärbt; letzteres bewährte sich auch hier, wie es schon früher Tourneux und Martin (l. c.) bei ihrer Untersuchung gefunden hatten, insofern sehr gut, als dabei die nervösen Teile, Rückenmark ebensowohl wie Nerven, deutlich in gelber Farbe gegenüber der rötlichen Färbung der Bindegewebeteile hervortraten. Im folgenden gebe ich eine Beschreibung dieser Einzelbefunde, welche wie ich glaube, einen genügenden Überblick über den vorliegenden pathologischen Zustand im ganzen gestatten.

I. Stücke, excidiert aus der dorsalen Wand des Sackes in der Gegend seiner größten Wölbung in der Medianlinie.

Die bedeckende Cutis mit ihrer Epidermis läßt eine Anomalie nicht erkennen, die Epidermis bildet ein dickes Lager, an dem sich die normale Schichtung erkennen läßt, die Zellen der tieferen Lagen (Stratum Malpighii) sind bräunlich pigmentiert, gut entwickelte Papillen ragen in sie hinein, Haarbälge, Haarbalgdrüsen und Schweißdrüsen sind vorhanden; die Cutis besteht in gewöhnlicher Weise aus einem Geflecht breiter, glänzender Bindegewebsbündel mit elastischen Fasern, auch gut entwickelte Arrectores pilorum fehlen nicht. — Es folgt ein ziemlich starker, durch horizontale Bindegewebslager in einige Etagen abgeteilten Panniculus adiposus und daran anschließend wiederum ein Bindegewebsstratum, welches ebenso wie das cutane und subcutane Bindegewebe neben mäßig reichlichen, schmalen spindelförmigen Zellfiguren die Gefäße begleitende Herde kleinzelliger Infiltration zeigt. Diese tiefe fibröse Lage greift in unregelmäßig wechselnder Weise in die unmittelbar darunter gelegene Rückenmarkssubstanz ein, so daß dieses dadurch zerspalten erscheint, man sieht in das Bindegewebe eingeschlossen und durch mehr oder weniger dicke Balken getrennt langgestreckte schmale Streifen einer Neuroglia-Substanz mit kleinen runden Kernen (Fig. 2, Taf. X) oder Inseln derselben von rundlichen, länglichen und ganz un-

regelmäßigen Formen, häufig erscheinen diese Massen auch als Einlagerungen in die Spalten zwischen den Bindegewebebündeln und bekommen dadurch eine netzförmige anastomosierende Konfiguration. Ein häufig wiederkehrendes Bild besteht ferner in der Einlagerung von dichtzusammengedrängten Gefäßen mit dicken, hyalin glänzenden Wandungen in der Rückenmarkssubstanz, welche dadurch ebenfalls auf schmale, netzförmig verbundene Balken zwischen den Gefäßen reduziert wird (Fig. 3, Taf. X). Eine mehr zusammenhängende und dickere Schicht nervöser Substanz ist meistens nicht vorhanden. Der Sitz des schon erwähnten Zentralkanalepithels befindet sich teils in der Tiefe, teils mehr oberflächlich und zwar bildet dasselbe mehr oder weniger lange, in horizontaler Richtung geradlinig oder etwas bogenförmig gekrümmt verlaufende Streifen (Fig. 2, Taf. X), welche bald dem oberen, bald dem unteren Rand einer schmalen Spalte anhaften oder auch in schräger Richtung sich über dieselbe brückenförmig von einem Rande zum anderen herüberspannen. Das Epithel besteht aus hohen Zellcylindern, die sich derart ineinanderzuschieben scheinen, daß die ovalen Kerne nicht in gleicher Höhe liegen, sondern in mehreren Reihen angeordnet sind. Zwischenräume zwischen den Epithelstreifen werden vom Bindegewebe eingenommen, welches hier auch die Rückenmarkssubstanz und die dasselbe durchziehende Spalte unterbricht. Die Lage der erwähnten Spalte und des Epithels wechselt derart, daß entweder beide ungefähr in der Axe eines Streifens der nervösen Substanz liegen oder vielmehr fast unmittelbar an das bedeckende Bindegewebe herantreten und von ihm nur durch eine ganz dünne und nicht kontinuierliche Lage Rückenmarkssubstanz getrennt sind; bisweilen befindet sich auch die Spalte zwischen nervöser Substanz und Bindegewebe und das Epithel haftet dem vom Bindegewebe gebildeten oberen Rande der Spalte an. — Auf das in der Tiefe oft mit gerader Linie abschneidende Rückenmark folgt sodann schließlich, die Innenfläche der Wand bildend, ein ziemlich breites Bindegewebsband, bestehend aus den Rückenmarkshäuten; die Zusammensetzung derselben ist überall die, daß zwischen zwei festgefügte Blätter ein mehr lockeres, ziemlich große und weite Gefäßdurchschnitte zeigendes

Gewebe eingelagert ist. Besonders ausgeprägt erscheint die innere, aus parallel geordneten Bündeln bestehende Lamelle, welche sich auf den Schnitten meistens in wellige Falten zusammengeschoben und dadurch von dem aufliegenden areolären intermediären Geflecht von Bindegewebebalken deutlich differenziert darstellt. Daß diese drei Schichten der Pia, dem subarachnoidealen Gewebe und der Arachnoidea entsprechen, ist unzweifelhaft.

II. Stücke, excidiert aus den lateralen Teilen der Wand in der Mitte zwischen Basis und Kuppe.

Die Wand setzt sich aus denselben Schichten, die ad I beschrieben worden sind, zusammen, insbesondere ist auch hier eine deutliche, in mehrere unregelmäßig wechselnde Streifen zerspaltene Rückenmarksschicht vorhanden, zwischen dieselbe schieben sich vielfach derbe Bindegewebslagen ein, welche an den Durchschnitt fester Fascien erinnern. Bemerkenswert ist, daß auch an diesen von der Rückenmarksinsertion weit entfernten Stellen sich noch ein flach ausgebreitetes Zentralkanalepithel nachweisen ließ, allerdings nur in Form zerstreuter Streifen, und auch hier war die Beziehung dieses Epithels zu einer schmalen Spalte, welche sich inmitten der nervösen Substanz oder am Rande derselben zwischen ihr und dem aufliegenden Bindegewebe befand, deutlich. Wie es schien, erstreckten sich diese Epithelreste etwas weiter auf der linken Seite als auf der rechten. Für die Beschaffenheit der Rückenmarkshäute gilt das oben Gesagte.

III. Stück von dem caudalen Teil der Sackwand oberhalb des Kreuzbeins.

Im übrigen ist auch hier die Schichtung dieselbe geblieben, jedoch läßt sich eingelagertes Rückenmarksgewebe nicht mehr unzweifelhaft nachweisen; an Stelle desselben tritt eine eigentümlich beschaffene, diskontinuierliche Schicht, welche sich von dem oberhalb und unterhalb gelegenen, fibrillär streifigen Gewebe dadurch auszeichnet, daß sie aus dichtgedrängten, obliterierten Gefäßkanälen ähnlichen, auf dem Durchschnitt kreisrunden glänzenden Balken zusammengesetzt ist; ich halte es für nicht unwahrscheinlich, daß es sich hier um ein Degenerationsprodukt handelt, indem die ursprünglich vorhandene

Neuroglia zwischen den zahlreichen und dickwandigen Gefäßen gänzlich untergegangen ist.

IV. Stück von der Übergangsstelle des abgeplatteten Rückenmarksstranges in die Sackwand (Fig. 4, Taf. X).

Die Präparate umfassen longitudinale Durchschnitte des Rückenmarks im Zusammenhange mit der Cystenwand. In ersterem ist der Zentralkanal mit dem auskleidenden Epithel sichtbar, das Epithel erscheint in Form von zwei einander-gegenüberstehenden langen Streifen, welche durch ein relativ weites Kanallumen voneinander getrennt sind; eine der Bandform des Rückenmarks entsprechende Abplattung des Kanals ist nur in geringem Grade vorhanden, wie Schnitte zeigen, welche ihn in schräger Richtung getroffen haben. Bei dem Übergange auf die Wand gewinnt nun das schmale Rückenmarksband zunächst erheblich an Breite, so daß an dieser Stelle der Sackwand die stärkste Anhäufung von Rückenmarkssubstanz in einer Dicke von 1—1½ mm. stattfindet. Dieselbe ruht in scharfer linearer Abgrenzung den sich auf die Sackwand fortsetzenden Rückenmarkshäuten von der beschriebenen Beschaffenheit auf, während an dem oberen, der bedeckenden Cutis zugewandten Rande eine unregelmäßige Durchwachsung mit Bindegewebe sich zeigt und eine bestimmte Grenzlinie sich nicht angeben läßt; man kann bequem verfolgen, wie sich der kompakten Masse des Rückenmarks allmählich Bindegewebe und Gefäße subitituieren, so daß sie mehr und mehr rarefiziert wird; den wichtigsten Anteil an diesem Zerstörungsprozeß haben offenbar die im Rückenmark eingeschlossenen Gefäße, welche sich mit einem dicken Mantel von Bindegewebe umhüllen und die zwischen ihnen gelegene Substanz zur Atrophie bringen. — Was das Verhalten des Zentralkanalepithels bei dem Übergange auf die Sackwand betrifft, so zeigte sich mir auf ein paar glücklich geführten Schnitten folgendes Bild: Die reguläre Auskleidung des Zentralkanals durch das Epithel hört plötzlich auf und man sieht von den beiden sich gegenüberstehenden Epithelstreifen den einen scharf abgeschnitten enden, während der andere sich noch eine Strecke weit in das hier sich bereits verbreiternde Rückenmark hinein fortsetzt und zwar ist es auffälligerweise der dorsale, der Haut zugekehrte Teil des

Epithelrohres, welcher sich erhält, so daß das Epithel vermutlich hier eine ventralwärts offene Rinne bildet. (Querschnitte, welche dies hätten erweisen müssen, konnten nachträglich nicht mehr angefertigt werden.) Das Lumen des Zentralkanals setzt sich, soweit die einseitige Fortsetzung des Epithels reicht, als schmaler Spalt fort und trennt das dorsale Epithel von einem gegenüberliegenden Bindegewebsstreifen, welcher sich bis in die Umgebung des geschlossenen Teiles des Zentralkanals verfolgen läßt (in die Zeichnung nicht aufgenommen). In weiterer Entfernung treten nun gewissermaßen in der Fluchtlinie des Kanals vielfach wiederum geradlinige oder bogen- resp. hufeisenförmig gekrümmte Epithelstreifen auf, welche ohne Zusammenhang miteinander in der oben beschriebenen Weise Beziehungen haben zu einem gleichfalls unterbrochenen Spaltraum in der Rückenmarksubstanz und zwar ist ihre Lage hier meistens innerhalb der dorsalen, durch Bindegewebewucherungen destruierten Schichten, so daß die Hauptmasse des Rückenmarks sich unterhalb des Epithels ausbreitet. —

V. Einer weiteren Untersuchung wurde die Verbindung der häutigen Bedeckung des Rückenmarks mit der Sackwand unterworfen. Wie gesagt, ließ das makroskopische Bild annehmen, daß die Dura mater an der Stelle, wo sich das Rückenmark unter spitzem Winkel an die Innenfläche anheftet (a in Fig. 1, Taf. X), aufhört. Mikroskopische Schnitte ergeben unzweideutig, daß an dem Scheitelpunkt dieses spitzen Winkels die Dura sich unmittelbar fortsetzt in die das Rückenmark einhüllenden Häute, Pia und Arachnoidea, indem eine Kontinuität der Fasern besteht und nur eine gewisse Umordnung der Bestandteile sich vollzieht, dagegen fehlt vollständig eine Fortsetzung der Dura, welche sich über jenen Winkel hinaus, über das Rückenmark dorsal hinüberschiebt; nur in das nächstliegende umgebende Bindegewebe erstreckt sich von der Spitze des Winkels aus ein aus breiten glänzenden Bändern zusammengesetzter kegelförmiger Zapfen von Duragewebe hinein, und an diesen Zapfen schließen sich in weiterer Fortsetzung auch einige kleine isolierte Inseln desselben Gewebes; mit diesen aber hört die Dura auf und hat somit keinen Teil an der Bildung des Sackes.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchung zusammen, so haben wir es, wie bei der Myelomeningocele v. Recklinghausens, mit einem Tumor zu tun, welcher dadurch entstanden ist, daß eine Flüssigkeitsansammlung an der ventralen Seite des unteren Rückenmarksabschnittes stattgefunden und diesen aus der daselbst offenen Rinne des Wirbelkanales emporgehoben hat; ebenso wie dort, ist auch hier das Rückenmark über der konvexen Wölbung des Sackes flach ausgebreitet und von dieser Rückenmarksplatte sowohl als auch von dem gleichfalls emporgezerrten Teile des Rückenmarksstranges entspringen Nerven, welche teils durch die Sackhöhle hindurchziehend, teils der Wandung angeschmiegt und in sie eingeschlossen zu ihren Austrittsstellen im Kreuzbein gelangen. Pia und Arachnoidea bilden einen Überzug über Rückenmark und Nerven, und verbreiten sich auch auf der Innenfläche der dorsalen Hälfte der Sackwand in großer Ausdehnung, soweit nämlich als die bedeckende Rückenmarksschicht reicht, während die Innenwand der ventralen Hälfte des Sackes von der Dura mater gebildet wird; dieser Übergang der verschiedenen Häute ineinander ist an der Ansatzstelle des Rückenmarks deutlich nachweisbar, entzieht sich jedoch am Rande der Rückenmarksplatte der Beobachtung, da die Grenze der letzteren selbst nicht genau zu bestimmen ist. In dem beigefügten Schema (Fig. 1, Taf. X), welches ich nach einer von Tourneux und Martin (l. c.) gegebenen Zeichnung mit Hinzufügung einiger Modifikationen entworfen habe, ist das Verhalten der Häute zueinander markiert, indem die weichen Häute als blaue Linie, die Dura als rote Linie eingezeichnet sind; bei a und b sind die Übergangsstellen. Wenn nach obiger Beschreibung in unserem Falle die Flüssigkeit den Subduralraum einnahm, so würde für die vielleicht häufigeren Fälle eines subarachnoidealen Ergusses dasselbe Schema gleichfalls Anwendung finden, nur würde alsdann die blaue Linie auf die Pia allein und die rote Linie auf Dura und Arachnoidea zu beziehen sein, und der Übergang bei a und b würde nicht zwischen Pia und Arachnoidea einerseits und Dura andererseits, sondern vielmehr zwischen der Pia allein auf der einen (dorsalen)

und Arachnoidea + Dura auf der anderen (ventralen) Seite erfolgen.[1])

In das Schema eingefügt ist von mir noch ein von der Übergangsstelle b aus zur Steißbeinbasis verlaufender, der caudalen Sackwand sich anschmiegender zipfelförmiger Anhang des Sackes, welcher durch eine Ausstülpung der Häute zustande kommt und einen fadenförmigen Ausläufer der Rückenmarksplatte' in sich einschließt; letzterer stellt das Filum terminale dar, das Verhalten der Häute wird durch die rot resp. blau punktierten Linien angegeben und entspricht ganz den Verhältnissen bei dem Übergange des Rückenmarksstranges in die Rückenmarksplatte am cranialen Pol des Sackes, die Übergangsstelle der harten und weichen Rückenmarkshäute erscheint hier auf b′ verlegt. A priori ist anzunehmen, daß die hier angedeuteten Verhältnisse in den meisten oder allen hierhergehörigen Fällen durch eine sorgfältige, auf diesen Punkt gerichtete Nachforschung in Wirklichkeit nachzuweisen sein werden, da vermutlich das Filum terminale an der Mißbildung des Rückenmarkes nicht teilnimmt, sondern persistieren dürfte. Brauchbare Untersuchungen darüber sind freilich spärlich und ich führe nur an, daß v. Recklinghausen in seinem Falle VII

[1]) Als irrtümlich betrachte ich, wie bereits oben angedeutet, das Tourneux-Martinsche Schema in Bezug auf die Darstellung des Verhaltens der Dura, welche sich mit einer Fortsetzung unter die Rückenmarksplatte einschieben soll, so daß sie unmittelbar unter letzterer sich befindet, und es ist zu bedauern, daß die Verfasser ihre Verdienste um die Lehre von der Entstehung der Myelomeningocelen, von welcher sie schon damals eine vollständig richtige Auffassung hatten, durch diesen Fehler der Zeichnung geschmälert haben. Wenn es sich um eine offen gebliebene Medullarplatte handelt, wie die Verfasser selbst annehmen, so kann sich in der ganzen Ausdehnung derselben von der Insertion des Rückenmarks bis zum Rande der Platte hin unter ihr immer nur die Pia oder Pia und Arachnoidea gemeinschaftlich befinden, je nachdem die Flüssigkeit den Subarachnoideal- oder den Subduralraum anfüllt, und in derselben Ausdehnung muß die Dura fehlen, die oben bezeichneten Übergänge finden also stets an der Peripherie der Rückenmarksscheibe statt. Ausgeschlossen dürfte freilich nicht sein, daß die häutige Bekleidung der Unterfläche des Rückenmarks sich in ihrer Struktur unter Umständen verändert und dadurch eine der Dura mater ähnliche Beschaffenheit annimmt.

die Existenz des Filum terminale zwar erwähnt, ihn aber in dem Raum zwischen Dura und Arachnoidea verlaufen läßt, wie auch seine vielfach kopierte Abbildung Fig. 7 zeigt; es dürfte dies jedoch schwer verständlich sein, da das Filum terminale normalerweise von einer Durascheide umschlossen wird.

Wie leicht ersichtlich ist, liegt der auffälligste Unterschied zwischen unserem Falle und den Beobachtungen v. Recklinghausens darin, daß das flach in der Wand des Sackes ausgebreitete Rückenmark dort eine vollständig ausgebildete Hautbedeckung hat, während die v. Recklinghausensche Area medullo-vascularis frei zu Tage liegt. Nehmen wir hinzu, daß letztere, wenn sie überhaupt Epithel erkennen läßt, dieses immer nur auf seiner freien Fläche tragen kann, wo es Muskatello (l. c.) in der Tat auch in einem Falle nachweisen konnte, daß im hier vorliegenden Falle dagegen viele Stellen Epitheleinschlüsse im Innern der Rückenmarkssubstanz zeigten, so muß die Frage entstehen, ob unsere Rückenmarksplatte mit der v. Recklinghausenschen Area medullaris wirklich zu identifizieren ist, ob sie also ebenso wie diese die Bedeutung einer offengebliebenen Medullarplatte hat? Der Beweis hierfür läßt sich allerdings nur per exclusionem führen, insofern eine andere Erklärung des Befundes nach unseren jetzigen Kenntnissen uns nicht zu Gebote steht. Nehmen wir an, daß das Medullarrohr zur Zeit, als die Flüssigkeitsansammlung zwischen seinen Häuten stattfand, bereits geschlossen war und daß durch die Flüssigkeit das Rückenmark gegen die Hautdecken gepreßt und plattgedrückt worden sei, so konnte doch immer nicht eine derartige Umgestaltung desselben entstehen, daß aus ihm eine Platte von vielen Zentimetern Durchmesser hervorging und noch weniger erscheint es denkbar, daß das Epithel des sich abplattenden Zentralkanals sich über eine so große Fläche verbreitete, welche vielleicht nicht viel kleiner war, als die Flächenausdehnung der Rückenmarksubstanz selbst. Ein Beispiel dafür, daß ein mit Epithel ausgekleideter Kanal unter ähnlichen Verhältnissen eine solche Veränderung erfährt, kennt die Pathologie nicht; diese lehrt vielmehr, daß unter dem Einfluß eines Druckes Epithel atrophiert und defekt wird.

In Übereinstimmung mit Tourneux und Martin also er-

blicken wir auch in unserer Beobachtung einen Beweis dafür, daß bei den aus einem mangelnden Verschluß der embryonalen Medullarplatte hervorgehenden Myelomeningocelen die Hautdecken über die Area medullaris hinweg ungestört sich entwickeln und oberhalb derselben in normaler Weise zum Zusammenschluß gelangen können. Die typische Organisation der Hautdecken kann, wie der Fall ferner lehrt, dabei vollständig ausgebildet sein, während die französischen Autoren gewisse Mängel derselben konstatierten, indem Drüsen und Haare fehlten; sie verglichen den Vorgang demnach mit der Bildung einer mit Epidermis bedeckten „lame fibreuse cicatricielle", wie eine solche nach tiefen Verbrennungen entsteht. Als nicht verwertbar läßt sich für unseren Fall die bisher auch durch andere Beobachtungen nicht erwiesene Vermutung v. Recklinghausens zurückweisen, daß unter Umständen vielleicht die Area medullaris zugrunde gehen, die bloßliegende Pia einen Epidermisüberzug erhalten und weiterhin „mit Hautfollikeln und Papillen versehen, gleichsam dermatisiert werden oder auch nur die Beschaffenheit des Gewebes einer Narbe der Haut annehmen" könnte; hier handelte es sich vielmehr um ein Vorkommnis, welches ebensowohl v. Recklinghausen als auch das bekannte Londoner Untersuchungskomitee für Spina bifida (zitiert nach v. Recklinghausen) in Abrede gestellt hatte, nämlich um eine richtige Forsetzung der Hautdecken über die gesamte erhalten gebliebene Area medullaris und erst unter dieser befanden sich die unveränderten Rückenmarkshäute, wie in den von Tourneux und Martin beschriebenen Fällen.[1])

Daß bei diesem Herüberwuchern der Hautdecken ein Hineinwachsen ihres Bindegewebes in die darunter gelegene Rückenmarksubstanz stattgefunden hat und daß hierdurch eine von außen nach innen vorschreitende Destruktion dieser Sub-

[1]) Erwähnt sei hier noch, daß als Erster Dareste die Angabe gemacht hat, daß Fälle von Spina bifida vorkommen, welche die geschilderten Verhältnisse darbieten, doch lagen seiner Angabe nur Experimente bei Hühnern über künstliche Erzeugung von Mißbildungen zugrunde (Comptes rendus Bd. 89 und 96. — Product. artificielles des monstruosités 1877. — zitiert nach Tourneux-Martin l. c.)

stanz, eine Zerspaltung in mehrere Schichten, Absprengung isolierter Inseln, an vielen Stellen eine vollständige Bindegewebesubstitution zustande gekommen ist, entsprechend dem beschriebenen mikroskopischen Untersuchungsbefunde, bedarf keiner besonderen Erläuterung und ist in gleicher Weise auch schon von Tourneux und Martin angegeben worden. Wir müssen hier jedoch zurückkommen auf die unserer Beobachtung eigentümlichen Verhältnisse des Epithels, die Erhaltung desselben in kleineren und größeren Streifen, welche großenteils in nervöse Substanz eingeschlossen sind, Umstände, welche, wie bereits erwähnt, geeignet erscheinen könnten, Bedenken gegen unsere Deutung des Falles einzuflößen.

Bei der Erklärung dieses Befundes wird in Betracht zu ziehen sein, daß zur Zeit, als das Mesoderm der Cutis über die Area hinüberwuchs, letztere noch wahrscheinlich mit einer vollständigen Epitheldecke bekleidet war und daß dies Epithel, wie es in anderen Fällen unter ähnlichen Bedingungen zu geschehen pflegt, sich als ein Hindernis für das Zustandekommen einer Vereinigung zwischen der bindegewebigen Decke und dem Rückenmark geltend machen mußte; so wird sich anfänglich zwischen beiden ein großer flacher Spaltraum, in welchen der Zentralkanal offen einmündete und auf dessen untere Wand sich sein Epithel kontinuierlich fortsetzte, gebildet haben; erst im weiteren Verlauf konnte an Stellen, wo das Epithel zu Grunde gegangen war, eine wirkliche Verwachsung eintreten und der große zusammenhängende Spaltraum durch die an Zahl und Ausdehnung immer mehr zunehmenden Adhäsionen auf einzelne, voneinander getrennte Lücken an solchen Stellen, wo sich Epithel erhalten hatte, reduziert werden. In der Tat haben wir gefunden, daß die Epithelreste in konstanter Beziehung zu kleinen Spalten stehen. Wenn hiernach nun freilich erwartet werden könnte, daß das Epithel stets dem unteren Rande der Spalte aufsitzen und daß der obere Rand aus Bindegewebe bestehen würde, während nach der gegebenen Beschreibung das Epithel häufig von Rückenmarksubstanz ganz umschlossen war, so müssen wir noch einen anderen Faktor ins Auge fassen, ich meine die embryonale Beschaffenheit der Epithelien; unzweifelhaft ist durch den pathologischen Prozeß ihre Tendenz.

sich zu vermehren und ihre Lebensenergie in der ihnen bei der physiologischen Entwicklung vorgeschriebenen Richtung zu betätigen, nicht vernichtet worden; es kann demnach wohl begreiflich erscheinen, daß das Epithel teils von der Oberfläche der Area, teils von der Mündungsstelle des Zentralkanals aus auch auf die Decke jener Spalträume durch Wucherung gelangte und daß es hier schließlich auch zur Entstehung von richtiger Rückenmarksubstanz kam, denn das Epithel ist ja die normale Matrix derselben. Immerhin muß es auffällig bleiben, daß sich nirgends eine vollständige epitheliale Auskleidung der kleinen Hohlräume, ein geschlossener Epithelring um dieselben ausgebildet zu haben schien.

Ich muß es späteren Untersuchern überlassen, zu prüfen, ob die soeben entwickelte Vorstellung, zu welcher ich betreffs der Vorgänge bei der Entstehung der subcutanen Myelomeningocelen gelangt bin, und welche mir eine einigermaßen befriedigende Erklärung für die beobachteten Erscheinungen in unserem Falle zu geben scheint, auch dem Resultate weiterer hierauf gerichteter Forschungen gegenüber standhalten wird.

Eine weitere Aufgabe wäre es, festzustellen, ob sich nicht in manchen Fällen mit frei sichtbarer Area medullaris, sowie in den sehr seltenen Fällen, in denen die Area auf die obere Polgrube reduziert erscheint und der Zentralkanal des Rückenmarks frei an der normales Aussehen darbietenden Körperoberfläche ausmündet (vgl. die oben erwähnten Beobachtungen von Virchow, sowie von Tourneux und Martin) unter der umgebenden äußeren Hautdecke die medulläre Substanz der Area in gewisser Ausdehnung erhalten zeigt. Für nicht ausgeschlossen möchte ich es ferner halten, daß der Zustand sich dem einer Myelocystocele nähern und zu Verwechslungen mit dieser Anlaß geben kann, indem nämlich der Spaltraum zwischen Rückenmark und seiner Decke sich durch Flüssigkeitserguß stark erweitert und schließlich an der dorsalen Wand desselben eine Epithel- und Neurogliaschicht entsteht.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. X.

Fig. 1. Schema der Myelomeningocele lumbosacralis subcutanea.
L 3, L 4, L 5, Körper des 3., 4. u. 5. Lendenwirbels.

B 3, B 4 Bogen des 3. u. 4. Lendenwirbels.
S_1. erster Sacralwirbel.
C_1. erster Steißbeinwirbel.
R. Rückenmark. A. m. Area medullaris (gelb).
H. Filum terminale (gelb).
E. Epithel des Zentralkanals.
E_1 Epithel der Area, in intaktem Zustande als kontinuierliche Schicht dargestellt (schwarz punktiert).
N. die Nerven.
H. Cutis mit Epidermis, Drüsen und Haaren.
D. Dura mater (rot).
D. S. Duralscheide des Filum terminale (rot punktiert).
A + S. Arachnoidea und Pia (blau).
P. P. Pialscheide des Filum terminale (blau punktiert).
a. Übergang der Häute ineinander am cranialen Pol der Area.
b. Übergang der Häute ineinander am caudalen Pol der Area.
b_1. derselbe Übergang bei persistierendem Filum terminale.

Fig. 2. Innerer Teil der Sackwand von der Konvexität des Tumor.
A + P. Arachoidea + Pia.
R. Streifen aus Rückenmarksubstanz (gelb).
Sp. Spalten mit einseitiger Epithelbekleidung (rot), welche ebenfalls schmalen Streifen von Rückenmarkssubstanz anhaftet.
B. Bindegewebe, welches die Area durchwachsen hat.
G. Gefäße.

Fig. 3. Von einer Stelle der Sackwand aus derselben Region.
R. Rückenmarkssubstanz (gelb) mit mehreren dickwandigen Gefäßen (G).
R. Die Rückenmarkssubstanz rareficiert durch zahlreiche, dicht zusammengelagerte Gefäße (G).
B. Bindegewebe.

Fig. 4. Übergangsstelle des Rückenmarksstranges in die Area (cranialer Pol.)
P. Pia + Arachnoidea.
R. Rückenmark (gelb) mit dickwandigen Gefäßdurchschnitten (G).
B. Bindegewebe in das Rückenmarks dorsal eindringend.
C. Zentralkanal mit Epithel (rot), welches sich dorsal weiter fortsetzt als ventral.
Sp. Sp. Spalten in der Rückenmarksubstanz (in der Fortsetzung des Zentralkanals), ventral mit Epithel bekleidet.

XVIII.
Über die natürliche Disposition der Speiseröhre zur Divertikelbildung und über die histologischen Merkmale der Traktion und Pulsion.

Von
Dr. Anton Brosch,
Regimentsarzt und Prosektor am Militär-Leichenhof in Wien.

Seit Ribbert seine Lehre von der kongenitalen Anlage der Traktionsdivertikel veröffentlichte, hat die Frage nach der natürlichen Disposition der Speiseröhre zur Divertikelbildung eine gewisse Aktualität gewonnen.

Wenn man von den epicricoidalen Divertikeln und den kongenitalen Theorien absieht, so wurde es hinsichtlich der Traktionsdivertikel und der ösophagealen Pulsionsdivertikel oder, kurz zusammengefaßt: der Vorderwand-Divertikel noch nicht versucht, eine zusammenhängende Darstellung der natürlichen Disposition der Speiseröhre zur geben.

Ich habe zu diesem Zweck eine Reihe von normalen Speiseröhren an verschiedenen Stellen, eine ganze Speiseröhre und 23 Vorderwand-Divertikel an Serienschritten untersucht und die hierbei gemachten Beobachtungen der folgenden Darstellung zugrunde gelegt.

I. Die natürliche Disposition der Speiseröhre zur Divertikelbildung.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß man besonders unter den erwachsenen Bewohnern größerer Städte, aber auch kleinere Fabrikorte bei den zur Sektion gelangenden Leichen fast nur ausnahmsweise nicht veränderte Lymphdrüsen vorfindet. Stets sind diese Drüsen in größerem oder geringerem Maße anthrakotisch verändert. Gar nicht selten findet man nicht nur die Drüsenkapsel, sondern auch das umliegende mediastinale Zellgewebe etwas verdichtet und derber. Der Grad dieser Veränderung braucht durchaus kein besonderer zu sein und man kann, wenn man die anthrakotischen Drüsen gewaltsam abzerrt, in der Mitte dieser Adhäsionen ein Blutgefäß finden, in dessen

Umgebung das Bindegewebe eine noch dichtere Anordnung zeigt. Dieses perivasculäre Bindegewebe haftet natürlich ebenso wie das Blutgefäß an zwei Stellen: einmal an der etwas verdickten Drüsenkapsel und zweitens an der Speiseröhrenwand. Zieht man Speiseröhre und Drüse auseinander, so entsteht an der Speiseröhrenwand eine flache trichterähnliche Einziehung und man sieht — wenn man es so nennen will — die Anlage zu einem Traktionsdivertikel.

Wenn man die Serosa der Speiseröhre in der Umgebung dieser Adhäsionen auf einer Seite des Gefäßstranges abpräpariert, so nimmt man an der Muskelhaut des Oesaphagus eine Lücke wahr, welche die Form eines langgestreckten sphärischen Zweieckes besitzt und sich bei leichtem Zug an der Drüse beträchtlich erweitert. Häufig kommt es vor, daß solche Drüsen an der Trachea oder einem Bronchas fester haften und so zwischen Luftwegen und Speiseröhre eine festere Verbindung entsteht.

Man könnte nun einwenden, daß dies ja eben das Ribbertsche Gefäßbündel sei und Ribberts Lehre einer derartigen kongenitalen Anlage der Divertikelbildung auch durch die von mir gegebene Schilderung betätigt werde. Eine solche Entgegnung könnte fast bekehrend wirken, wenn ich es unterlassen hätte, auch an anderen Oesophagusteilen i. e. beträchtlich unterhalb der Bifurkation nach ähnlichen Verhältnissen zu suchen. Nun kann ich aber behaupten, daß man auch an tiefer gelegenen Stellen das Bindegewebe zwischen anthrakotischen Lymphdrüsen und Speiseröhrenwand etwas verdichtet findet und wenn man solche Lymphdrüsen oder ein ganzes Packet mit Gewalt vom Oesophagus abzieht, so kann man eine ganze Reihe von Gefäßen nachweisen, welche von verdichtetem Bindegewebe umgeben sind und durch Muskellücken in die Oesophaguswand eintreten.

Es ist dies, wie jedermann sogleich erkennt, eigentlich nichts anderes als das normale Verhältnis, das nur in dem Sinne eine Abänderung erfahren hat, daß längs der Gefäße der bindegewebige Zusammenhang zwischen Lymphdrüsen und Speiseröhrenwand ein festerer geworden ist. Dieses Verhältnis kann sehr wohl als eine natürliche Disposition der Speiseröhre

zur Bildung von Traktionsdivertikeln angesprochen werden, doch beruht es weder auf abnormen Bildungsvorgängen noch auf kongenitalen Anomalien, sondern lediglich auf den natürlichen Beziehungen der Lymphdrüsen zur Speiseröhrenwand.

Diese Beziehungen konnte ich noch in einer anderen Form nachweisen. Bei einer Speiseröhre fand ich an der Bifurkation ein walnußgroßes Packet von anthrakotischen Lymphdrüsen. Dasselbe war mit den Luftwegen fest mit der Speiseröhre anscheinend nur durch bewegliche flächenhafte Adhäsionen verbunden. An der unteren Grenze des Drüsenpacketes zeigte die Speiseröhre ein Divertikel, dessen Mündung $1^1/_2$ cm lang, oval geformt und mit seiner Längsachse in der Längsachse der Speiseröhre gelegen ist. Es ist ungefähr bohnengroß und macht in der unteren Hälfte, welche sich blasenartig durch einen Spalt der Längsmuskelhaut vorwölbt, den Eindruck eines Pulsionsdivertikels, während die obere Hälfte nach aufwärts gezogen erscheint und in Form einer Spitze endet.

Bei der Suche nach der Verwachsungsstelle oder einem bindegewebigen Strang zeigten sich etwas ungewöhnliche Verhältnisse. An der linken Seite ist das Bindegewebe nur in der unmittelbaren Umgebung von kleinen Gefäßstämmchen verdichtet. Diese perivasculären Bindegewebsverdichtungen ziehen schräg von vorne oben nach hinten unten und setzen sich links neben dem beschriebenen Divertikel fest. Eine direkte Zugwirkung konnten sie somit auf das Divertikel nicht ausüben. An der rechten Seite verlief ein auffallend dicker Nervenstamm (dem Vagus angehörig) über die Seitenfläche des Drüsenpackets, mit diesem fest verwachsen. Von da zog der dicke Nervenstrang nach abwärts über das Divertikel und zwar mehr über die rechte Hälfte. Er war mit der Spitze des Divertikels innig verwachsen. Die rechte Grenze des Divertikels bildet wiederum ein etwas verdickter, mit der Ösopaguswand fester verbundener Nervenstrang. Es ist demnach die Diastase der Längsmuskelhaut gewissermaßen durch eine doppelseitige festere Anheftung der Speiseröhrenwand an Nachbargebilde vorgezeichnet und zwar linkerseits durch perivasculäres und rechterseits durch perineurales verdichtetes Bindegewebe. Die Spitze der oberen nach aufwärts gezogenen

Divertikelhälfte ist ungefähr 1 cm von der Drüsenkapsel entfernt.

Dieser Fall ist ein Beweis, daß mitunter nicht nur das perivasculäre, sondern auch das perineurale Bindegewebe eine vorgezeichnete Bahn, gleichsam eine Brücke bildet, auf welcher eine Bindegewebsverdichtung von den Lymphdrüsen auf die Speiseröhrenwand übergreift.

Ich komme nunmehr auf einen Punkt zu sprechen, der nahe an das grenzt, was man als kongenitale Anlage zu bezeichnen pflegt. Liegen wie im obigen Fall Gefäß- und Nervenstränge nahe aneinander, so ist eine solche Stelle der Speiseröhre von Natur aus schwächer als die angrenzenden Wandteile. Sie werden daher hei Kontraktionen eine geringere Zusammenziehung und bei Innendruck eine geringere Stütze durch die Muskulatur erfahren, wenn sich von den Gefäßen und Nerven Teile in die Muskelhaut einsenken, also Muskellücken bilden. Diese sind für die Divertikelgenese von einiger Bedeutung. Sie interessieren uns daher bezüglich ihrer Topographie, Form. Größe und histologischen Beschaffenheit.

Die Muskellücken sind entweder durch den Eintritt von Gefäßen oder von Nerven, meistens aber durch einen gleichzeitigen Eintritt beider in die Muskelhaut bedingt. In seltenen Fällen stehen sie jedoch in keiner Beziehung zu diesen Gebilden. Wir wollen vorerst nur die Gefäß- und Nerveneintrittsstellen betrachten.

Topographie. Die Eintrittsstellen finden sich in der ganzen Ausdehnung der Speiseröhre vom Isthmus Oesophagi angefangen bis herab zur Cardia. Irgend eine besondere Wahrnehmung, daß die Eintrittsstellen in verschiedenen Höhen der Speiseröhre in größerer oder geringerer Anzahl angeordnet wären, konnte ich bisher aus meinem Untersuchungsmaterial nicht ableiten. Was ihre Lokalisation an der Peripherie des Oesophagus betrifft, so konnte ich feststellen, daß die Mehrzahl an den Seiten des Speiserohres sich vorfindet. In geringerer Anzahl finden sie sich an der vorderen und am seltensten an der hinteren Wand. Es wäre demnach auch mit Rücksicht auf diese Anordnung verständlich, warum die unter dem Oesophagus-

eingang sitzenden Divertikel immer nur an der vorderen und seitlichen, aber fast niemals an der hinteren Wand gefunden werden.

Form. Der Verlauf dieser Muskellücken zeigt bemerkenswerte Verschiedenheiten. Es gibt Lücken, welche nur die äußere Muskelhaut durchsetzen, indem die Gefäße nur bis zu dem zwischen den beiden Muskelhäuten gelegenen bindegewebigen Stratum vordringen und sich in demselben verzweigen. Andere Lücken durchsetzen alle Wandschichten bis auf die Mucosa. Der Verlauf dieser langen Lücken ist meist stufenförmig, indem das Gefäßbündel in radiärer (gerader) Richtung die äußere Muskelhaut durchsetzt, dann rechtwinklig in das intermuskuläre Bindegewebsstratum abbiegt und dann neuerdings in radiärer Richtung die innere Muskelhaut durchdringt. Fast ebenso oft findet man einen zwar geradlinigen, jedoch die Muskelhäute in schräger Richtung durchsetzenden Verlauf, wobei für die vordere und seitliche Wand als Hauptrichtung der Verlauf von vorne außen nach rückwärts innen dominiert. Andere Verlaufsrichtungen gehören an der vorderen Wand zu den Ausnahmen. Wir verstehen jetzt, warum so viele Traktionsdivertikel statt gerade nach vorne etwas mehr seitlich verzogen erscheinen.

Untersucht man die schräger verlaufenden Muskellücken genauer, so findet man insbesondere in der oberen Hälfte der Speiseröhre die Muskellücken nicht selten symmetrisch angeordnet, wodurch auf Querschnitten das vordere Mittelstück der Längsmuskelschicht förmlich isoliert erscheint. Endlich kommt es auch vor, daß diese schrägen, nur die Längsmuskelhaut durchsetzenden Gefäßlücken so nahe aneinanderrücken, daß sie eine keilförmige Gruppe von Längsmuskelbündeln aus dem Zusammenhang mit der übrigen Längsmuskelhaut abtrennen. Hierdurch kann unter geeigneten Umständen die Diastasenbildung sehr gefördert werden.

Die meisten Gefäß- und Nervenlücken sind vorne und seitlich[1]) gelegen. Es würden demnach die seitlichen

[1]) d. h. in einer Richtung, die vom Mittelpunkt des Oesophagusquerschnittes aus unter einem Winkel von ungefähr 45 Grad zur Sagittalebene (bezogen auf den Situs im aufrechtstehenden Menschen) nach

Wände eine beträchtliche Schwächung erfahren, wenn eine solche nicht durch eine eigentümliche Beschaffenheit der Muskelhaut verhindert würde. Die seitlichen Teile der Längsmuskelschicht zeigen nämlich eine beträchtliche, durch Anhäufung von Muskelelementen bedingte Verdickung, welche dem freien Auge als Längenwülste erscheinen und auch so bezeichnet werden. Diese Längenwülste bilden in gewissem Sinne eine Kompensation für die vielen an den Seiten der Speiseröhrenwand befindlichen Gefäß- und Nervenlücken. Diese Kompensation erscheint um so notwendiger, als wir am häufigsten an den Seitenwänden gerade verlaufende Muskellücken vorfinden, die auf dem kürzesten Wege die Wand von außen nach innen durchsetzen und hierdurch eine empfindlichere Wandschwächung herbeiführen als die schrägen Muskellücken.

Im Gegensatz hierzu ist die vordere Wand besonders im oberen Teil der Speiseröhre relativ schwach. Sie kann stellenweise sogar auf eine Dicke von 7 Ring- und 5 Längsfasern reduziert sein, während sie an den seitlichen Teilen eine Dicke bis zu 10 Ring- und 30—40 Längsfasern erreichen kann. Die Schwäche der vorderen Wand im Bereich der oberen Oesophagushälfte ist eine physiologische Erscheinung und findet ihre Erklärung darin, daß die Wand auf diese Strecke dem hinteren membranösen Teil der Luftröhre wie einem pneumatischen Polster anliegt und sohin einer besonderen Stärke entbehren kann. An der vorderen Wand ist eine Kompensation überdies aus dem Grunde nicht notwendig, weil die Lücken entweder nicht beide Muskelhäute durchsetzen oder aber, wenn sie dies tun, stufenförmig oder schräge angeordnet sind.

Von dieser Regel gibt es auch seltene Ausnahmen. So findet man manchmal in der Mitte der vorderen Wand eine Gefäßlücke, welche in gerader (radiärer) Richtung die Längs-

links und rechts vorne verläuft. Die Schnittpunkte dieser Linien mit der vorderen Speiseröhrenwand bestimmen jedoch nur beiläufig die häufigste Lage der Durchtrittsstellen der Gefäße und Nerven. Die Durchtrittsrichtung derselben ist jedoch noch bedeutend schräger, so daß z. B. bei symmetrisch angeordneten Gefäßdurchtritten die nach rückwärts verlängerten Durchtrittsrichtungen sich weit vor dem Querschnittsmittelpunkt des Speiserohres schneiden. Häufig fällt sogar der Schnittpunkt noch in die vordere Speiseröhrenwand.

faserschicht durchsetzt und in die Ringfaserschicht in der Weise eintritt, daß das Gefäß, sich verzweigend und wurzelartig ausbreitend der Mucosa zustrebt, diese noch teilweise erreichend. Die Muskellücke wird in einem mikroskopischen Querschnittspräparat von zwei abgerundeten, etwas kolbig verdickten Längsmuskelwülsten begrenzt, eine Wahrnehmung, die Hausmann bei seinen genau untersuchten Traktionsdivertikeln gleichfalls machte, indem er angibt, daß die Enden (Stümpfe) der Längsmuskulatur meist säulenförmig verdickt sind. Diese Analogie dürfte kaum als eine zufällige zu betrachten sein.

Riebold war der erste Untersucher, welcher dem Verlauf der Gefäße durch die Speiseröhrenwand und ihrer Dignität für die Divertikelgenese größere Beachtung schenkte. Er gibt an, daß diese Gefäße immer durch ziemlich beträchtliche bindegewebige Muskelinterstitien vom periösophagealen Gewebe aus zur Schleimhaut ziehen und daß sie oft schräge von oben nach unten verlaufen. Er erblickt hierin einen weiteren Grund dafür, daß die Traktionsdivertikel so auffallend oft schräge nach oben gerichtet sind.

Größe. An der Leiche finden wir immer nur einen bestimmten Größenzustand der Muskellücken, den Ruhezustand. Es ist aber anzunehmen, daß sich die Muskellücken bei den Kontraktionen der Speiseröhre unter gewissen Umständen erweitern. Kontrahiert sich z. B. eine leere Speiseröhre, so wird ihr Umfang beträchtlich kleiner, wie wir es an spastisch kontrahierten und durch die Totenstarre fixierten Speiseröhren sehr schön beobachten können. In diesem Falle werden auch die Muskellücken nicht größer, sondern eher kleiner. Anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn sich die Speiseröhre um einen verschluckten Bissen zusammenzieht. In diesen Fällen werden die Muskellücken größer, weil sich das Speiserohr nicht in dem Maße verkleinern kann, in welchem die Muskelfasern sich verkürzen. In diesem Sinne kommt dem habituellen Verschlingen großer Bissen sicherlich eine die Muskellücken erweiternde Wirkung zu. Im Ruhezustand können die Muskellücken bis zu 1 Millimeter breit sein und man wird kaum fehlgehen, wenn man annimmt, daß sie sich beim Verschlingen großer Bissen bis auf das doppelte erweitern können.

Bezüglich der Längendimensionen gilt die Regel, daß im Bereiche der Längsmuskelhaut die Länge die Breite um das drei bis fünffache übertrifft. In der Tat kann man an Speiseröhren nicht gar selten in der Längsmuskelhaut mit freiem Auge 4 bis 5 Millimeter lange Muskellücken beobachten. Höchstwahrscheinlich wird man in Zukunft, wenn an einem größeren Materiale häufiger auf diese Verhältnisse geachtet wird, noch viel größere Muskellücken beobachten können, deren Connex mit einem Gefäß- oder Nervendurchtritt noch nicht geschwunden ist. Bei derartigen Unternehmungen empfiehlt es sich, die Serosa von der Speiseröhre abzupräparieren. Es werden dann die Verhältnisse um vieles deutlicher.

Histologische Beschaffenheit. Das Gewebe der Muskellücken ist ein mehr oder weniger dichtes Bindegewebe, das in der Regel perivasculär oder perineural angeordnet ist, doch scheint mir eine spezielle Beschaffenheit, die man mitunter bei ganz gesunden Menschen (Selbstmördern) antrifft, nicht unwesentlich zu sein. Diese Eigentümlichkeit besteht darin, daß die Muskellücken nicht durch Bindegewebe, sondern durch Fettgewebe erfüllt sind. Diese Fettgewebsherde können auch ohne Beziehung zu den Gefäßen und Nerven vorkommen und ist es sehr wahrscheinlich, daß diese letztere Art von Fettgewebsinseln in den Muskelhäuten wenigstens bei jugendlichen Individuen auf angeborenen Muscularis-Defekten beruht. Das Fettgewebe reicht in einzelnen Fällen von der Serosa bis zur Mucosa, so daß Bilder entstehen, welche lebhaft an das erinnern, was wir beim Herzmuskel als Fettdurchwachsung zu bezeichnen pflegen. Daß der Fettschwund und die Schrumpfung des Fettgewebes in solchen Muskellücken zu ähnlichen Konsequenzen führen kann, wie man sie bei der Bildung von manchen Bauchfellhernien (Präperitonealhernien) annimmt, ist sehr naheliegend.

Mit fortschreitendem Alter erleiden diese Fettgewebslücken gewisse Veränderungen. Durch die Aktion der Ringmuskelfasern wird die muskelfreie Lücke unmerklich aber stetig gedehnt, bis endlich die gelegentliche Bewältigung eines größeren Bissens oder Schluckes oder gar ein Brechakt durch eine nicht

mehr völlig zurückgehende Überdehnung den ersten Schritt zur Divertikelbildung einleitet.

Endlich gibt es noch eine Bildung an der Speiseröhrenwand, die zur Entstehung der Divertikel in Beziehung steht: der relativ selten vorhandene Musculus pleurooesophageus. Riebold berichtet unter anderem über zwei Fälle, in welchen durch entzündliche Schrumpfung dieses Muskels Traktionsdivertikel entstanden. Ich selbst habe etwas derartiges zwar nicht gesehen, verfüge aber über einen Fall, welcher die Beobachtungen Riebolds in höchst interessanter Weise ergänzt. Bei einem 21jährigen Selbstmörder fand sich unmittelbar neben dem Abgang eines linksseitigen M. pleurooesophageus eine Ruptur der Ringmuskelfasern, welche die durch den Muskel gebildete Diastase so weit nach aufwärts verlängerte, daß ein 1½ cm langer Schlitz entstand, durch welchen ein halbhaselnußgroßes Schleimhautdivertikel hindurchtrat.

Die natürliche Disposition der Speiseröhre zur Divertikelbildung liegt demnach in dem Vorhandensein von Gefäß-, Nerven- und Fettgewebslücken sowie in der gelegentlichen Existenz eines Musculus pleurooesophageus.[1])

Soll ein Divertikel entstehen, so muß zu dieser Disposition noch ein zweites Moment hinzutreten: entweder eine gesteigerte Pulsion oder eine Entzündung der genannten Gebilde, Im ersteren Fall entsteht ein primäres Pulsions-, im letzteren ein primäres Traktionsdivertikel. Die disponierenden Entstehungsorte sind — ich hebe dies besonders hervor — beiden Divertikelformen gemeinsam.

Diese Tatsache ist für das Verständnis der Divertikelgenese von fundamentaler Bedeutung, denn in Konsequenz derselben läßt sich die Zenkersche Lehre, daß die Traktionsdivertikel in jeder Beziehung anders geartete Bildungen seien als die

[1]) Bezüglich der epicricoidalen Pulsionsdivertikel kann die Stelle der von His herangezogenen embryonalen Nackenkrümmung an der hinteren Pharynxwand als natürliche Disposition gelten. Systematische mikroskopische Untersuchungen der hinteren Parynxwände Erwachsener durch die Serienschnittmethode stehen noch aus. Möglicherweise werden sie uns auch andere Aufschlüsse über die histologische Beschaffenheit jener Gegend geben.

Pulsionsdivertikel, nicht mehr aufrecht erhalten. Freilich hat Zenker selbst unter Pulsionsdivertikeln zwar nicht expressis verbis, wohl aber dem Sinne nach nur die epicricoidalen Pulsionsdivertikel (Fischer) verstanden. Erst spätere Autoren haben seine Lehre auch auf die tiefersitzenden Pulsionsdivertikel ausgedehnt, oder aber unter dem Einfluß der Zenkerschen Lehre die tiefersitzenden Pulsionsdivertikel nicht als primäre Bildungen gelten lassen (Starck u. a.).

Beide Anschauungen sind hinsichtlich ihrer Exklusivität als irrig abzulehnen, denn das Befremdende der Übergangs- und Mischformen schwindet völlig, wenn man auf die natürliche Disposition der Speiseröhre zur Divertikelbildung gebührende Rücksicht nimmt.

II. Die histologischen Merkmale der Traktion und Pulsion.

Die Unterscheidung zwischen Traktion und Pulsion bei der Divertikelgenese wurde seit Zenker allgemein acceptiert, doch sind bisher die histologischen Merkmale der Traktion und Pulsion so wie sie sich an den Divertikeln zeigen, noch nicht besonders dargestellt worden, obwohl gerade in letzter Zeit die Befunde von gemischten und beginnenden Divertikeln sich mehrten und zur richtigen Deutung derselben die genaue Kenntnis der histologischen Spannungsmerkmale unerläßlich ist.

Wenn man sich, wie dies bisher in der Regel geschehen ist, nur auf die mit freiem Auge bemerkbaren Zug- und Druckspannungen beschränkt, so können bei der Untersuchung der Initialstadien von Divertikeln große Irrtümer unterlaufen. In diesen Fällen genügt es nicht, von einem schrumpfenden Zug zu sprechen, sondern man muß auch erkennen, von wo der Zug ausgeht, wo er inseriert und welche Veränderungen auf seine Rechnung gesetzt werden dürfen.

So wie das Bälkchen im Knochengewebe, so hat auch das Bindegewebsgerüst in jedem Organ eine eigentümliche Form, welche durch Zug- und Druckspannungen in ganz bestimmter Weise verändert wird. Zum Verständnis derselben ist die genaue Kenntnis der normalen

Architektur des Stützgerüstes in dem untersuchten Organ eine notwendige Voraussetzung.

In der Speiseröhrenwand, welche fast allein hier in Betracht kommt, ist es besonders das Stützgerüst der Muskelhaut, welches einen vorzüglichen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Spannungsveränderungen abgibt. An Längsschnitten sehen wir die Maschen der Ringmuskelhaut, an Querschnitten die der Längsmuskelhaut, an Schrägschnitten oder bei Änderungen der Verlaufsrichtungen die bindegewebigen Maschen beider Stützgerüste.

Diese Maschen sind an normalen Speiseröhren unter normalen Verhältnissen im Ruhezustand der Muskulatur sowohl in der Ring- als auch in der Längsmuskelhaut rundlich. Ist die Ringmuskelhaut kontrahiert, so sehen wir an Querschnitten die bindegewebigen Maschen der Längsmuskelhaut in radiärer Richtung verlängert. Ist die Längsmuskelhaut kontrahiert, so sehen wir an Längsschnitten ein ähnliches Verhalten des Ringmuskelgerüstes. An der Leiche fand ich bei kontrahierten Oesophagis immer beide Muskelhäute gleichzeitig kontrahiert. Man muß daher — wenn man eine Speiseröhre auf den Bau ihres Stützgerüstes untersuchen will — stets und zwar schon bei der Sektion auf den Kontraktionszustand der Muskelhaut Rücksicht nehmen. Derselbe ist leicht zu erkennen. Eine kontrahierte Speiseröhre bildet eine fast drehrunde, fest anzufühlende Form. Eine schlaffe Speiseröhre präsentiert sich als ein in sagittaler Richtung abgeplatteter Schlauch. Nach meiner Erfahrung werden kontrahierte Speiseröhren außerordentlich viel seltener vorgefunden als schlaffe.

Ich war anfangs der Meinung, daß jede nicht sehr vorsichtige Behandlung eines Organes oder Gewebestückes bei den Manipulationen des Präparierens, Fixierens, Härtens, Einbettens, Schneidens und Färbens die Architektur dieser zarten Gerüstwerke wesentlich verändern muß. Dieses ist, wie der Vergleich mit vorsichtig hergestellten ungefärbten Gefrierschnitten beweist, glücklicherweise nicht der Fall. Offenbar besitzt auch das tote Bindegewebe noch einen Fond plastischer Spannung, der hinreicht, um seine während des Lebens innegehabte Form noch längere Zeit hindurch beizubehalten. Eine

wesentliche Veränderung führen nur länger andauernde oder erheblich stärkere Druck- oder Zugspannungen oder Vertrocknungen herbei. Die Kenntnis dieses Verhaltens ist wichtig. weil sie die Zulässigkeit der diagnostischen Verwertung der Bindegewebsarchitektur erweist.

Wenn man eine Reihe von ähnlich geformten Traktionsdivertikeln untersucht, so findet man eine auffällige Übereinstimmung der bindegewebigen Architekturen in den einzelnen Divertikeln. Hat man nach aufwärts gezogene Traktionsdivertikel vor sich, so zeigt die untere Wand im allgemeinen in der Richtung nach aufwärts und vorne in die Länge gestreckte Bindegewebsmaschen der Ringmuskelhaut; die obere Wand hingegen rundliche oder sogar in der Verlaufsrichtung der Längsmuskelfasern abgeplattete Maschenräume. Herrschen in verschiedenen Bezirken eines Divertikels verschiedene Zugspannungen, so lassen sich dieselben mit großer Genauigkeit aus der Form der Bindegewebsmaschen in den einzelnen Abschnitten erkennen und führen uns auf Schrumpfungszentren, die wir sonst ganz übersehen würden. Multiple Schrumpfungszentren sind bei Traktionsdivertikeln gar keine Seltenheit. Am häufigsten findet man sie in initialen Divertikeln oder Wandnarben. Doch auch in ausgebildeten Divertikeln können sie vorkommen.

Reffungen findet man vorzüglich in der oberen Wand nach aufwärts gezogener Traktionsdivertikel. Sie kennzeichnen sich durch eine ziemlich grobe Wellung der Muskelhaut in ihrer ganzen Dicke. Die Längsmuskelfasern sind S-förmig gebogen. Die Ringmuskelhaut erscheint auf Sagittalschnitten in der Regel verbreitert und ihre Maschenräume durch Zusammenschiebung in sagittaler Richtung abgeplattet, in vertikaler Richtung dagegen verlängert.

Schrumpfende Teile lassen sehr genau den Grad der Schrumpfung erkennen, wenn sie aus verschiedenen Geweben zusammengesetzt sind, oder wenn zum mindesten einzelne Fasern einer andern Gewebeart in paralleler Anordnung eingeschaltet sind. In dieser Beziehung kommen fast nur Bindegewebs- und Muskelfasern in Betracht.

Sind beide Faserarten in annähernd gleichem Grade fein oder grob gewellt, so deutet dies auf eine geringere oder

größere Entspannung des ganzen Gewebekomplexes. Sind dagegen die Bindegewebsfasern gestreckt und die Muskelfasern fein gewellt, oder aber die Bindegewebsfasern fein gewellt und die Muskelfasern grob gewellt, so bedeutet dies in dem ersteren Fall eine beträchtliche Schrumpfung des Bindegewebes und in dem letzteren Fall außerdem noch eine allgemeine Entspannung des geschrumpften Gewebekomplexes. Die Muskelfasern müssen sich durch die eingetretene Verkürzung ihres ursprünglichen Lagers notwendigerweise in Windungen legen. In einem entspannten Gewebekomplex sind ihre Windungen erheblich stärker als die der gleichsinnig verlaufenden Bindegewebsfasern. Am schönsten und überzeugendsten kann man dieses Verhalten studieren an einzelnen aus dem Zusammenhang mit der übrigen Muskelhaut nach dem Schrumpfungszentrum zu herausgezerrten Muskelfasern. Insbesondere aber muß man sich hüten, aus der welligen Anordnung des Bindegewebes in willkürlich ausgewählten Schnitten auf eine Relaxation des ganzen Divertikels zu schließen, denn häufig genug findet man dann in den seitlich oder vertikal folgenden Schnitten stärker geschrumpfte Stränge, welche die Entspannung gleichsinnig verlaufender Fasern in der Umgebung genügend erklären.

Man hat demnach zu unterscheiden:

grobe Wellung und zwar

a) Reffwellung, bei nachweisbar vorhandenem, an einem Ende der Wellungszone inserierendem Zug,

b) Entspannungswellung, bei dem Mangel jeglicher im histologischen Bild nachweisbarer Zugspannungen,

feine Wellung und zwar

a) Entspannungswellung, wenn sie Bindegewebe und Muskelfasern ziemlich gleichmäßig betrifft,

b) Schrumpfungswellung, wenn die Muskelfasern in auffallend höherem Grade gewellt sind als das Bindegewebe, welches ihr Lager bildet.

Einen weiteren gleichfalls sehr wichtigen Aufschluß über die Beschaffenheit der Divertikel geben die Endigungen der Muskelhäute (Muskelstümpfe).

Bei Traktionsdivertikeln nimmt die Dicke der Ringmuskelhaut gegen die Spitze des Divertikels in der Regel all-

mählich ab. Die Längsmuskelhaut zeigt nur äußerst selten ein ähnliches Verhalten. Sie ist gewöhnlich nur wenig, oft auch gar nicht an der muskulären Bekleidung des Divertikels beteiligt. Ihre Endigungen sind an Querschnittsbildern verbreitert: „säulenförmig“ (Hausmann). Sie bilden gleichsam Eingangspfeiler.

Bei Pulsionsdivertikeln ist das Verhalten der Längsmuskelhaut in der Regel völlig anders. Ihre Stümpfe endigen bei einem entfalteten Divertikel (an Querschnittsbildern) nach kurzem Verlauf an der Divertikelwand fast ausnahmslos spitz zugeschärft. Die Ringmuskelhaut erstreckt sich stets etwas weiter auf die Divertikelwand und endigt ganz allmählich sich verjüngend.

Die Bindegewebsmaschen der Ringmuskelhaut sind auf Querschnittsbildern in der Nähe des Divertikels nicht sichtbar. Sie werden es erst nach weiterem Verlauf gegen die Kuppe, weil die Ringfasern dort eine mehr schräge Richtung einschlagen. Der Kuppe oder auch dem ganzen Fundusteil eines Pulsionsdivertikels fehlt eine regelmäßige Muskelhaut. An Stelle der Ringmuskelhaut sieht man parallel zur Divertikeloberfläche gestreckte Bindegewebsmaschen. Daß dieses durch Dehnung kollabierte Gerüstwerk der Ringmuskelhaut angehört, erkennt man daran, daß sich hier und da noch vereinzelte Muskelfasern in den Maschen nachweisen lassen. An der Kuppe selbst sind die Maschen bis zum gänzlichen Verschwinden ihres Innenraumes zusammengelegt. Dieses Verhalten findet sich bei Pulsionsdivertikeln so regelmäßig, daß man es diagnostisch für den Nachweis einer stattgehabten Pulsion verwerten kann.

Der Dehnungsdefekt an der Kuppe oder im mittleren Teil der Pulsionsdivertikel ist unverkennbar. Charakteristisch für denselben sind: die etagenförmig von innen nach außen an Größe zunehmenden Defekte der einzelnen Wandschichten, die sehr spitz zulaufenden Endigungen der Muskelhäute und möglicherweise auch die eigentümliche vikariierende Hypertrophie der Muscularis mucosae, welche ich in zwei walnußgroßen Divertikeln (Div. XVI und XVIII) feststellen konnte. (Vergl. dieses Arch. Bd. 176, H. 2.)

Die Untersuchung dieser Architekturverhältnisse ist insbesondere dann von Wichtigkeit, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob ein Divertikel angeboren ist oder nicht. So beobachtete ich bei einem über walnußgroßen epibronchialen Divertikel eine völlig normal dicke lückenlose Ringmuskelhaut.[1]) Dieselbe wies keinerlei Dehnungserscheinungen auf und war der Muskelsack überdies größer als der Schleimhautsack. Zwischen beiden Sackwänden befand sich im Bereich der Kuppe ein eigentümliches gallertiges Gewebe, das von feinen, meist gewellten und korkzieherartig gewundenen Fasern sowie zahlreichen Gefäßen mit sehr zarten Wandungen durchsetzt war. Nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung ist bezüglich der Muskelhaut des Divertikels eine stattgehabte Pulsion unbedingt auszuschließen (Fehlen des charakteristischen Dehnungsdefektes und jeglicher Spannungserscheinungen im Stützgerüst). Der Muskelsack ist demnach zweifellos angeboren. Nicht aber der Schleimhautsack. Dieser ist höchstwahrscheinlich erst durch Pulsion entstanden. Darauf weisen hin erstens die ungewöhnliche glatte Entfaltung der Schleimhaut (inklusive Muscularis mucosae) und zweitens die sonst nur schwer verständliche Relaxation des zwischen Ringmuskelhaut und Schleimhaut gelegenen gallertigen Gewebes. Man muß demnach annehmen, daß der Schleimhautsack bei der Geburt möglicherweise überhaupt nicht, gewiß aber nur in viel kleinerem Maße vorhanden war und sich erst während des Lebens langsam weiter entwickelt hat. Bei der Geburt muß sich dann in der Speiseröhrenwand zwischen Schleimhaut und Muskelsack ein (intramuraler) Gallertknoten befunden haben, welcher in weiterer Folge durch die Entwicklung des Schleimhautsackes während des späteren Lebens bis auf den geringen bei der Sektion vorgefundenen Rest geschwunden ist.[2])

[1]) Vgl. dieses Archiv, Bd. 176, H. 2, wo dasselbe als Div. XV beschrieben und abgebildet ist.

[2]) Submuköse Geschwülste des Verdauungstraktes führen in der Regel zur Bildung von Polypen. Das Fehlen dieses Folgezustandes im vorliegenden Fall ist ein weiterer Beweis für die kongenitale Natur des Muskelsackes.

Literatur.

Ribbert: Zur Kenntnis der Traktionsdivertikel des Oesophagus. Dieses Arch. 167. Bd.

Hausmann: Zur Anatomie und Pathogenese der Divertikel der vorderen Oesophaguswand. Dieses Arch. 168. Bd.

Riebold: Ein Beitrag zur Lehre von den Oesophagusdivertikeln. Dieses Arch. 173. Bd.

Zenker: Krankheiten des Oesophagus. Handb. d. speziell. Path. u. Ther. von Zenker u. v. Ziemssen. 7. Bd. Leipzig 1877.

Fischer: Über Sondierungsverletzungen und Divertikel des Oesophagus. Deutsches Arch. f. kl. Med. 78. Bd.

Starck: Die Divertikel der Speiseröhre. Leipzig 1900.

XIX.

Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen.

(Aus dem Dr. Senckenbergischen pathologisch-anatomischen Institute zu Frankfurt a. M.)

Von

Dr. J. G. Mönckeberg,

bisherigem I. Assistenten des Instituts.

(Hierzu 4 Figg. im Text und Tafel XI.)

I.

Über die Histologie der normalen Aortenklappen existieren nur recht wenige und keineswegs ausreichende Angaben, obwohl man bei der großen Literatur über akute Endocarditis eigentlich das Gegenteil erwarten dürfte. Veraguth empfand diesen Mangel und gab in seinen „Untersuchungen über normale und entzündete Herzklappen“ eine detaillierte Beschreibung des normalanatomischen Aufbaus der Klappen. Da seine Forschung sich aber im wesentlichen auf die Klappen der venösen Ostien erstreckte und deshalb die Aortenklappen von ihm nur beiläufig erwähnt wurden, da andererseits seit dem Erscheinen der Veraguthschen Arbeit die Technik namentlich in der Darstellung der elastischen Elemente große Fortschritte gemacht hat, muß der Betrachtung pathologischer Zustände an den Aortenklappen

eine erneute Darstellung des normalen histologischen Verhaltens dieser in ihrer Funktion so außerordentlich wichtigen Gebilde zugrunde gelegt werden.

Veraguth bemerkt in der Einleitung seiner Abhandlung, daß in den Lehrbüchern über die Herzklappe nicht viel mehr zu erfahren ist, „als daß sie, aus faserigem Bindegewebe, welches mit dem Annulus fibrosus zusammenhängt, besteht und daß die Flächen von Endocard überzogen sind (Stöhr)". Eine Durchsicht der seitdem neu oder in neuer Auflage erschienenen mir zugänglichen Lehrbücher der normalen Anatomie und Histologie überzeugte mich davon, daß in dieser Beziehung kein wesentlicher Fortschritt zu verzeichnen ist. Nur Stöhr hat eine Bemerkung über das Verhalten der Muskel- und elastischen Fasern neu aufgenommen: „Sie (sc. die Klappen) enthalten ferner Muskelfasern (nur in den Ursprungsrändern) und elastische Fasern, welche besonders an den freien Rändern der Semilunarklappen (an den Noduli) reichlich sind."

Verazuth gibt zunächst eine Beschreibung der Verhältnisse an den Atrioventricularklappen, an welchen er fünf verschiedene Schichten unterscheidet. Im Anschluß daran schreibt er: „Bei den Semilunares zeigt sich ebensolche Anordnung, nur fehlt hier meist die mittlere dunkle Zone, so daß die kernarmen hellen Zonen der innern und äußern Seite zusammenfallen, nur drei statt fünf Schichten deutlich werden." Diese drei Schichten sind folgende:

1. eine schmale zellreiche Zone direkt unter dem Endothel, die durch eine gewisse Sclbständigkeit (Ablösung durch Zufall oder beim Zerzupfen als Ganzes) ausgezeichnet ist.

2. eine aus viel Intercellularsubstanz und wenig Kernen bestehende Schicht.

3. eine der ersten entsprechende subendotheliale Schicht.

Ist die zweite Schicht, wie es bei den Atrioventricularklappen nach Veraguth stets der Fall ist, gespalten, so tritt zwischen die so gebildete zweite und vierte Schicht als dritte „ein dem Rand parallel streifiges, fibrillenreiches Band", das bei der von Veraguth benutzten Hämalaun-Eosin-Färbung durch tiefblaue Tinktion auffällt, trotzdem es nicht sehr kernreich ist.

Die Klappen verhalten sich demnach nach Veraguth vollkommen symmetrisch, so daß es unmöglich wäre, bei Vorlegung eines beliebigen Klappendurchschnittes zu sagen, welche die dem Ventrikel, welche die der Arterie zugewendete Seite ist. Auf diese Symmetrie der Anlage weist Veraguth nachdrücklich hin und erklärt sie aus der embryonalen Entwicklung der Klappe. Diese soll es auch wahrscheinlich machen, daß das in den subendothelialen Schichten vorhandene Bindegewebe ein anderes ist, als das der tieferen Zonen und zwar „in dem Sinne, daß die reichen äußeren Schichten Abkömmlinge jenes primitiven Gallertgewebes, die innern aber solche der früheren intermusculären Bindesubstanz wären".

Daß eine solche Symmetrie der Anlage überhaupt nicht besteht, davon kann man sich leicht an van Gieson-, noch leichter an Elastica-Präparaten von Schnitten überzeugen, die in der Axe des Aortenanfangsteils durch eine Klappe gelegt worden sind. Als Beispiel für die Beschreibung wähle ich einen Schnitt, der durch die Mitte der hinteren Klappe eines jugendlichen Individuums gelegt und etwas schematisiert in der Textfigur I wiedergegeben worden ist. Die Abbildung ist nach einem mit Weigertschen Eisenhämatoxylin - van Gieson gefärbten Präparate mit dem Edingerschen Zeichenapparat gezeichnet worden; nachträglich wurden die elastischen Fasern nach dem entsprechenden Elasticapräparate eingetragen.

Man erkennt in dem van Gieson-Präparate allerdings sofort, daß die Klappe im wesentlichen sich aus drei Schichten zusammensetzt, doch ist durchaus keine Symmetrie vorhanden, da man schon bei schwächster Vergrößerung den Längsverlauf der äußeren (Ventricular-) und den Querverlauf der innern (Aorten-)Schicht deutlich wahrnimmt. Bei stärkerer Vergrößerung treten weitere Unterschiede gegenüber der Veraguthschen Beschreibung zu Tage, die den histologischen Aufbau der Klappe folgendermaßen erscheinen lassen (cf. Tafel, Fig. I).

I. Direkt unter dem Endothel der Ventrikelseite der Klappe liegt eine Zone (a), in der feine rotgefärbte Bindegewebsfasern bald längs-, bald quergetroffen ohne deutliche Anordnung verlaufen und zwischen sich spärliche Kerne zeigen. Diese sind entsprechend dem Faserverlauf längs- oder quergestellt und ver-

halten sich in ihrer Tinktion verschieden: einige sind mehr bläschenförmig, haben aber keine Kernkörperchen, andere sind dunkel und homogen. Die letzteren sind meist etwas kürzer; die länglich ovale und spindelige Form herrscht vor. Auf diese Zone folgt eine Schicht (b), die gelbliche Färbung zeigt

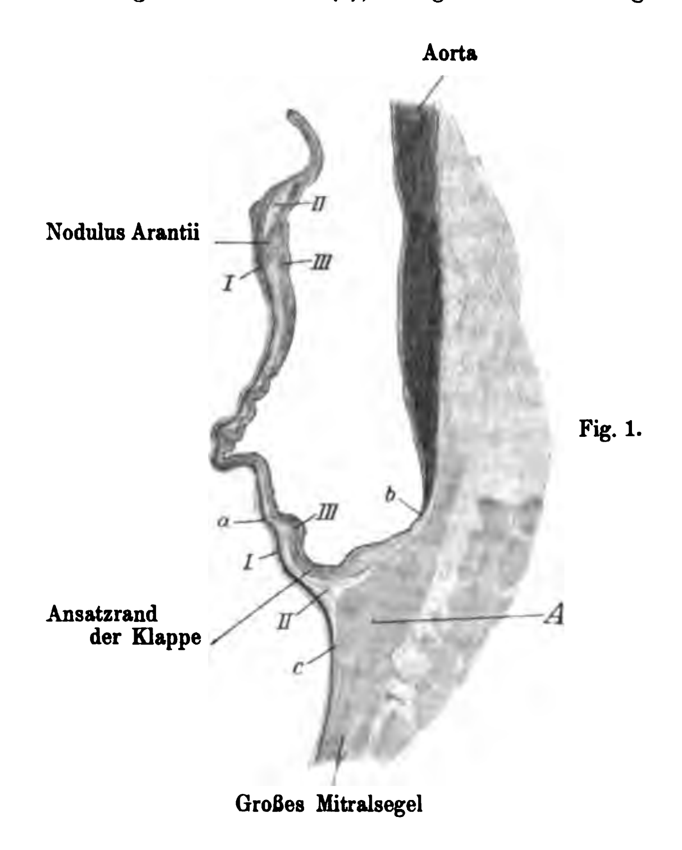


Fig. 1.

und in der man bei Immersion längsverlaufende mit van Gieson nicht gefärbte, geschlängelte Fasern erkennt. Dazwischen liegen ebenfalls längsverlaufende sehr zarte Bindegewebsfasern und reichlichere, meist sehr lang ausgezogene, dunkel tingierte Kerne. Die innerste Zone (c) der bei schwacher Vergrößerung als eine Schicht (I) imponierenden Partie der Klappe wird durch ein relativ breites Bündel nur längs verlaufender, stark geschlängelter Bindegewebsfasern gebildet, das zuweilen in

mehrere schwächere Fascikel sich auflöst und spärliche grob ovale, nicht sehr dunkel gefärbte Kerne aufweist. — Die einzelnen Teil dieser ersten (Ventrikel-)Schicht der Klappe (a, b und c) sind annähernd von gleicher Breite, doch sind a und b nicht überall deutlich voneinander abgrenzbar. — Auf Präparaten, die mit Weigertscher Elasticafärbung hergestellt sind, zeigen die drei Zonen ein sehr verschiedenes Verhalten. a und b werden durchzogen von zahlreichen sehr feinen und dichten elastischen Fasern, die in a meist längs-, in b dagegen in der Mehrzahl quer verlaufen. An der Grenze, zwischen b und c findet sich ähnlich der Elastica interna der Arterien eine Lage sehr grober längsverlaufender Fasern, die jedoch keine eigentliche Lamelle bilden. Etwas schwächere, aber immerhin noch recht kräftige Fasern durchziehen die ganze Zone c und zwar durchweg parallel der Klappenoberfläche in ziemlich geschlängeltem Verlauf. An der Grenze von c zur zweiten Schicht (II) hin wird wieder eine elastische Lage gebildet, die aber schwächer als die zwischen b und c bleibt.

Diese Schicht I, die bei Klappenschluß dem Ventrikel zugekehrt ist, stellt also in der Hauptsache eine starke Elastica dar, mit einer Verdichtung zwischen mittlerem und innerem Drittel. Diese dichtere Lage bleibt auf der ganzen Länge der Klappe vom Nodulus bis zum Ansatzrand gleich deutlich ausgeprägt, während das Verhalten der äußeren sehr viel schwächeren Lagen ein wechselndes ist und keine Regelmäßigkeit zeigt.

II. Die zweite, also mittlere, Schicht der Klappe zeigt auf Giesonpräparaten einen gelblichen Grundton, in den ein loses Gewirr zarter rotgefärbter Bindegewebsfasern eingebettet ist. Diese sind auf dem entsprechenden Durchschnitt bald quer-bald längsgetroffen und stark geschlängelt; zwischen ihnen liegen nicht sehr intensiv gefärbte, meist kurz ovale Kerne in reichlicher Anzahl, die zuweilen einen feinen Protoplasmahof von unregelmäßiger Gestalt um sich erkennen lassen. Manchmal scheinen diese Säume bei benachbarten Zellen miteinander in Verbindung zu stehen. Die Breite dieser Schicht ist eine wechselnde, meist erreicht sie nur die Hälfte der ersten. Auf Elasticapräparaten bemerkt man sehr feine, quer- und längs-

verlaufende elastische Fasern ohne regelmäßige Anordnung, die sich stellenweis nach der 3. Schicht hin zu einer etwas dichteren Lage zusammenfinden. Im ganzen stellt diese mittlere Schicht also eine Zone lockeren Bindegewebes dar, die sich etwa dem Perimysium vergleichen ließe.

III. Die bei Klappenschluß dem Lumen der Aorta zugekehrte Schicht setzt sich zusammen aus einer schmalen subendothelialen Zone (b) mit feinen, längsverlaufenden Bindegewebsfibrillen, mäßig zahlreichen, meist unregelmäßig länglichen Kernen und sehr zarten elastischen Fasern, die direkt subendothelial eine stellenweis deutliche schmale Grenzlamelle bilden mit quergetroffenen Elementen, und aus einer breiten, bei van Giesonfärbung intensiv rot gefärbten Zone von größtenteils querverlaufenden derben Bindegewebsfasern (a). Diese sind zu dichten Bündeln vereinigt, so daß man meist die einzelnen Komponenten nicht mehr erkennen kann; in den Interstitien der Bündel finden sich spärliche rundliche, kurz oder länglich ovale Kerne von intensiver homogener Tinction. Auf Elasticapräparaten fehlen hier die elastischen Fasern meist völlig, nur zuweilen sieht man ganz feine Fasern, die anscheinend aus der subendothelialen Zone oder der mittleren Schicht stammen und nur auf kurze Strecken zu verfolgen sind. Diese 3. Schicht stellt die breiteste der drei Klappenschichten dar; stellenweise nimmt sie denselben Raum ein, wie die beiden andern zusammengenommen, doch ist dieses Verhältnis der 3 Schichten kein konstantes. —

Zur Beschreibung der histologischen Verhältnisse habe ich eine Stelle der Klappe gewählt, die etwa der Mitte zwischen dem Nodulus und dem Ansatzrande entspricht. Nach oben und unten hin zeigen nun die einzelnen Klappenteile folgende Bilder. Verschiebt man das Präparat unter dem Mikroskop, so wird bei Annäherung an den Nodulus Arantii der ganze Klappendurchschnitt breiter, doch betrifft diese Zunahme nur die Schichten I und II, während die dritte zunächst unverändert bleibt. Dabei gehen die Zonen a und b der Schicht I allmählich ineinander über und werden zu einer einzigen breiteren, durch die einzelne isolierte, ziemlich kräftige Bindegewebsfasern längsverlaufen. Durch Auseinanderweichen der starken Fasern

der Zone c wird diese allmählich breiter und nimmt schließlich die Hauptmasse der Verdickung ein. Im Nodulus selbst lassen sich durch Verschmelzen der längsverlaufenden Fasern von der ganzen Schicht I nur eine schmale kernreiche subendotheliale und eine breite kernarme Zone unterscheiden. Die Fasern dieser letzteren sind größtenteils parallel der Klappenoberfläche gerichtet; die spärlichen Kerne sind rund oder oval und dunkel tingiert ohne Kernstrukturen. Die Schicht II zeigt eine nach dem Nodulus zu allmählich mehr und mehr zunehmende Auflockerung, die der Breite zugute kommt. In ihr nehmen die zelligen Elemente zu, so daß man im Nodulus selbst das Bild eines sehr zellreichen lockeren Bindegewebes in der mittleren Schicht vor sich sieht. Die der Aorta zugewendete dritte Schicht durchzieht in ziemlich gleichbleibender Breite den Nodulus, nur erscheint die Grenze zwischen ihr und der zellreichen mittleren Schicht nicht mehr so scharf, indem aus den kernarmen quergetroffenen Bündeln von III sich Fasern abzulösen, aufzusplittern und in II sich einzusenken scheinen. Oberhalb des Nodulus, also im freien Rande der Klappe verwischen sich die Grenzen der Schichten mehr und mehr, indem die mittlere Schicht schmäler wird und schließlich ganz aufhört und die Fasern der Schicht III auch einen Längsverlauf annehmen. Am Ende der Klappe finden sich dann zwei oder mehr quergetroffene Bündel derber Bindegewebsfasern, umzogen von feineren längsverlaufenden, die aus den verschmolzenen Schichten I und III stammen. — Entsprechend dem Breiterwerden der Klappe bei Annäherung an den Nodulus weichen die elastischen Fasern der Schicht I mehr und mehr auseinander und durchziehen schließlich den Nodulusanfang fast durchweg in Längsverlauf. Am längsten bleibt die Grenze von Ib und c als deutliche Lage elastischer Fasern erhalten. Im Nodulus selbst verwischt sich aber auch diese und man sieht in der breiten Ventricularschicht ein Gewirr ziemlich dünner elastischer Fasern, die in der Mehrzahl quergetroffen erscheinen. Die mittlere Schicht zeigt nach oben hin keine Veränderung im Verhalten ihrer elastischen Elemente; man bemerkt auch hier in ihr nur spärliche, sehr feine wirre Fäserchen. Die dritte Schicht bleibt völlig frei von elastischen Fasern. Im freien Rand der Klappe sind nur

sehr zarte, fast durchweg längsverlaufende Fasern vorhanden, die die erwähnten bindegewebigen Querbündel umziehen, ohne in diese einzudringen.

Die geschilderten Verhältnisse im Nodulus und am freien Rand der Klappe sind keineswegs in allen Fällen gleich deutlich zu sehen. Es kommen vielmehr gerade hier, ohne daß man pathologische Prozesse dafür verantwortlich machen könnte, so erhebliche Schwankungen im Verhalten der einzelnen Schichten untereinander vor, daß die eingangs erwähnte Angabe von Stöhr über den reichlichen Gehalt von elastischen Fasern im Nodulus sehr wohl neben meiner Beschreibung einer Verminderung dieser Elemente zu recht bestehen kann. Außerdem kommen Veränderungen, die durch das zunehmende Alter bedingt werden, in Betracht, sodaß man Bilder, die Klappen von verschieden alten Individuen entstammen, nicht ohne weiteres vergleichen kann.

Ein viel konstanteres Verhalten zeigen die Klappenschichten nach abwärts zum Ansatzrande hin. In Textfigur I ist mit a der Punkt bezeichnet, bis zu welchem die obige Beschreibung der Klappe zutrifft. Von hier ab gehen die beiden ersten Zonen (a und b) der ersten Schicht allmählich ineinander über und werden unter Aufnahme vorwiegend quergetroffener glatter Muskelbündel zur subendocardialen Schicht des Ventrikels. Die elastischen Fasern der ganzen Schicht I nehmen an Dicke, Dichte und Zahl zu, bilden im Ansatzrande selbst eine breite dunkle Lage und ziehen fast durchweg längsverlaufend in die subendocardiale Schicht hinein. Dagegen lassen sich die längsverlaufenden Bindegewebsbündel von Ic nur bis c als isolierbare Schicht verfolgen; hier treten die einzelnen Komponenten auseinander und strahlen in den Annulus fibrosus (A) ein. Doch haben diese Bündel bereits bei a eine Anzahl von Fasern verloren, die in die breiter werdende zweite Schicht eingetreten sind und zusammen mit Elementen, die sich von der dritten Schicht abgelöst haben, strahlig nach abwärts ziehen. Zwischen diesen ziemlich kräftigen Längsfasern der breiten Mittelschicht liegen im Ansatzwinkel zahlreiche Zellen mit meist kurzovalen dunkel tingierten Kernen. Die elastischen Fasern dieser Schicht sind auch hier nur spärlich vorhanden und nehmen entsprechend

den Bindegewebsfasern nach unten zu einen mehr längsgerichteten Verlauf. In dieser Verbreiterung der mittleren Schicht am Ansatzwinkel lassen sich auf einzelnen Schnitten mit Sicherheit kleine Gefäße nachweisen. Die dritte Schicht wird von a an allmählich auch zur Längsschicht, durchzieht als solche mit Zunahme an Breite den Ansatzwinkel und vereinigt sich in b direkt mit dem Bindegewebsapparat des Anfangsteils der Aortenmedia, während ihre subendotheliale Zone in der Aortenintima aufgeht. Die Media des Anfangsteils der Aorta erscheint auf dem Durchschnitt in einen sehr spitzen Winkel (Fig. 1 Scheitel b) ausgezogen; hinter ihm kommt eine breite Lage paralleler, längsverlaufender, sehr dicht zusammengeschlossener Bindegewebsfasern aus der Adventitia Aortae, z. T. wohl auch aus der Media, herab und senkt sich in den Annulus fibrosus ein, der seinerseits wieder dem nach abwärts gerichteten großen Mitralsegel zum Ursprung dient. Der Annulus buchtet sich in dem beschriebenen Präparate gegen den Anfang der Klappe vor und hier strahlen die längsverlaufenden Fasern der Schicht I und II gegen ihn aus. Über den Faserverlauf in ihm selbst läßt sich nichts aussagen, da die einzelnen Elemente ungemein dicht aneinander zu liegen, resp. miteinander verschmolzen zu sein scheinen; Kerne sind in diesen bindegewebigen Massen relativ reichlich vorhanden; elastische Fasern fehlen völlig. — In dem untersten Abschnitt des Aortenanfangs sind noch keine Muskelfasern in der Media vorhanden; weiter nach oben treten sie erst spärlich, dann schnell reichlicher auf und nehmen bald gegenüber dem Bindegewebe in der Media eine dominierende Stellung ein. Dagegen reichen die elastischen Fasern der Aortenmedia in voller Stärke bis b herab, wo sie dann unvermittelt endigen, während das collagene Gewebe der Media, wie erwähnt, in die den Ansatzwinkel längsdurchziehende und auch hier völlig frei von elastischen Elementen bleibende Schicht III übergeht. Der Gehalt an elastischen Fasern der subendothelialen Zone von III bleibt unverändert und entspricht dem der Aortenintima; eine richtige subendotheliale elastische Grenzlamelle ist im Ansatzwinkel nicht mehr zu erkennen.

Diese histologischen Verhältnisse, die einem Schnitte durch die Mitte der hinteren Klappe (also durch den Nodulus Arantii)

entsprechen, gestalten sich nach den Seiten der Klappe hin insofern etwas anders, als hier keine so starke Verdickung am Schließungsrand vorhanden ist und, je weiter man seitlich gelangt, desto schräger der Ansatzwinkel bei gleicher Schnittrichtung getroffen wird. Außerdem wird das Verhalten des Aortenanfangs zum Ansatzwinkel und zum Annulus fibrosus ein anderes, indem sowohl die Muscularis als die Elastica allmählich in die Höhe rücken und sich so vom Ansatzwinkel entfernen. Dabei wird die in Figur I gezeichnete Grenzlinie zwischen Aortenanfang und den von hinten her in den Annulus hineinziehenden Bindegewebsfasern erst allmählich horizontal und nimmt dann einen entgegengesetzt schrägen Verlauf (also von rechts unten nach links oben, siehe Figur) an. Durch diese Verschiebung wird bewirkt, daß nunmehr die ganze Masse der vorher hinter dem Aortenanfange herabziehenden Bindegewebsfasern die Aortenmedia nach unten hin fortzusetzen scheinen, daß aus dieser bindegewebigen Fortsetzung der Aorta also die den Ansatzwinkel durchziehende Schicht III der Klappe hervorgeht, deren Breite dadurch (abgesehen von den unumgänglichen Schrägschnitten) zunimmt. An Stelle des Nodulus sind in den seitlichen Partien der Klappe nur einige quergetroffene Bündel kernarmen Bindegewebes am Schließungsrande zu sehen, die anscheinend der hier verdickten Schicht III entsprechen. Oberhalb und unterhalb des Schließungsrandes zeigt die Klappe selbst ein ganz analoges Verhalten seitlich wie in der Mitte.

Je nachdem ob man also einen Schnitt durch die Mitte der Klappe oder aus einiger Entfernung von dieser vor sich hat, kann das Bild des Aortenanfangs und des Ansatzwinkels ein recht verschiedenes sein; doch ist diese Verschiedenheit ohne Belang gegenüber dem konstanten Verhalten der drei Hauptschichten der Klappe zueinander in ganzer Klappenlänge. Da es uns aber bei unsern Untersuchungen pathologischer Zustände hauptsächlich darauf ankam, zu erfahren, in welchen Schichten sich die einzelnen Erkrankungen vorwiegend abspielen, und wie sich die andern bei Erkrankung einer verhalten, so können wir von einer detaillierten Beschreibung dieser sich aus der Schnitthöhe ergebenden Differenzen absehen, zumal hier häufig Variationen vorzukommen scheinen. Ebenso würde es zu weit

führen, auf die entsprechenden Verschiedenheiten an den beiden vorderen Aortenklappen einzugehen, da ein Blick durchs Mikroskop davon überzeugt, daß auch an diesen der beschriebene histologische Aufbau der gleiche ist wie an der hinteren Klappe und daß die Verschiedenheiten der Bilder nur auf dem Verhalten des Aortenanfangs zum Ansatzwinkel, resp. hier zu der Musculatur des linken Ventrikels beruhen.

Zusammengefaßt ergibt sich demnach kurz folgendes histologisches Bild einer juvenilen Aortenklappe:

Die Klappe setzt sich zusammen aus drei Hauptschichten: eine dem Ventrikel zugekehrte, vorwiegend elastische, eine mittlere, aus lockerem Bindegewebe bestehende, und eine dem Aortenlumen zugewendete, aus querverlaufenden Bindegewebsbündeln sich zusammensetzende Schicht. Die erste entspricht der subendokardialen Schicht und geht direkt in diese über; doch fehlen in ihr von Anfang an die glatten Muskelfasern; dagegen wird sie vom Ansatzwinkel an verstärkt durch reichliche, zu Längsbündeln zusammengeschlossene Bindegewebsfasern. Die mittlere Schicht ist als Zwischenschicht zu betrachten, entsprechend etwa der Bindegewebslage zwischen Quer- nnd Längsmuskulatur des Darms; sie endigt am Ansatzwinkel, wo sie eine durch das Auseinanderweichen der ersten und dritten Schicht bedingte Verbreiterung erfährt, in welcher vereinzelte Blutgefäßchen nachzuweisen sind. Die dritte Schicht endlich geht hervor aus dem Bindegewebe der Aortenmedia, verläuft als starke Längslage durch den Ansatzwinkel und wird in der Klappe selbst, nachdem ihre Fasern eine Querrichtung angenommen und sich zu dichten kernarmen Bündeln zusammengeschlossen haben, was die Mächtigkeit anbetrifft, zur Hauptkomponente der Klappe. Das Auffallende an dieser letzteren Schicht, was nicht genügend hervorgehoben werden kann, ist das Fehlen der elastischen Elemente in ihr, ein Umstand, der sicher in der Pathologie der Klappe von größter Bedeutung ist. Die normale Klappe ist, wie es schon von verschiedenen

Autoren (Tafel, Veraguth, Ribbert u. a.) hervorgehoben worden ist, völlig gefäßlos.

Bei dem Versuche diese Beschreibung der juvenilen Aortenklappe mit den Befunden von Veraguth in Einklang zu bringen, bin ich auf Schwierigkeiten gestoßen. Die Differenzen der Beschreibungen können nicht auf der Verschiedenheit der angewandten Färbungsmethoden beruhen, da, wie ich mich überzeugte, mit Hämalaun-Eosin die von mir beschriebene Schichtung ebenfalls deutlich zu erkennen ist; auch kann sie nicht mit der Schnittrichtung zusammenhängen, weil man auf Präparaten, die von mir parallel dem freien Rande der Klappe angefertigt wurden, die einzelnen Schichten nach meiner Angabe ohne weiteres wahrnehmen kann, natürlich mit dem Unterschiede gegenüber der obigen Beschreibung, daß hier die Ventricularschicht im wesentlichen quergetroffen, die Aortenschicht dagegen längsverlaufend erscheint. Ich kann mir deshalb den Veraguthschen Befund nur so deuten, daß infolge der angewandten (nicht publizierten) Fixation und Härtung in den Veraguthschen Präparaten die von mir beschriebenen Schichten Ic und IIIa durch Schrumpfung der Schicht II zusammengetreten sind und so Veraguth als eine zusammenhängende „aus viel Intercellularsubstanz nnd wenigen Kernen bestehende, darum hellere Zone“ imponiert haben, während die Veraguthsche erste und dritte Schicht den von mir als Ia und b resp. IIIb bezeichneten Zonen entspricht. Außerdem ist dem Umstande, den ich bereits oben erwähnt habe, Rechnung zu tragen, daß sich die Veraguthschen Untersuchungen in der Hauptsache auf Atrioventricularklappen erstreckt zu haben scheinen, da er im Text nur gelegentlich die Aortenklappen mit in Betracht zieht.

Die von Veraguth in den Klappen beschriebenen zwei Zellformen, die sich durch die Größe, die Form und die Tinktionsfähigkeit ihrer Kerne voneinander unterscheiden, entsprechen im wesentlichen den von mir angegebenen und sind wohl als Ausdruck des verschiedenen Alters der in der Klappe vorhandenen Bindegewebszellen anzusehen, da sich, wie Veraguth auch hervorhebt, Übergänge zwischen beiden beobachten lassen.

II.

Wie schon oben hervorgehoben, liegt der gegebenen Beschreibung das histologische Verhalten einer normalen jugendlichen Aortenklappe zugrunde. Bemerkt wurde auch bereits, daß innerhalb normaler Breite Variationen vorkommen; zu diesen sind wahrscheinlich auch die Veraguthschen „physiologischen Verdickungen“ zu rechnen, die sich in „den dem Ostium zugewendeten Partien“ der Klappe lokalisieren und vom freien Rand durch einen feinen Saum getrennt, nach der Peripherie hin allmählich in zartes Gewebe übergehen. Diese Verdickungen kommen nach Veraguth sowohl an Klappen jugendlicher Individuen wie an denen von Greisen häufig zur Beobachtung. Im vorschreitenden Alter treten ferner Veränderungen in einzelnen Teilen der Klappe mit solcher Regelmäßigkeit auf, daß man sie ebenfalls als physiologische bezeichnen darf. Hier ist vor allem das Auftreten von Fettzellen in der mittleren Klappenschicht zu erwähnen. Von einer nicht konstanten Altersgrenze an (etwo 30. bis 40. Lebensjahr, oft aber auch schon früher) sind wohl in jeder nicht entzündlich oder sonst wie erkrankten Aortenklappe Fettzellen in größerer oder geringerer Anzahl in der Schicht II zu finden, die namentlich in der Verbreiterung dieser Schichten am Ansatzwinkel richtiges Fettgewebe gebildet haben. Ferner verweise ich auf die am Schließungsrande und vor allem im Nodulus auftretenden, oft gallertartigen Verdickungen, die meist von der ersten, also der dem Ostium zugewendeten Schicht ausgehen, im übrigen aber entsprechend den Variationen des normalen juvenilen Nodulus und Schließungsrandes keine Regelmäßigkeit in ihrer Anordnung zeigen.

Außer diesen Altersveränderungen, denen sich wahrscheinlich noch verschiedene andere anreihen ließen, kommen aber noch andere Affektionen an den Aortenklappen mit solcher Häufigkeit vor, daß sie nach Ziegler „fast als physiologisch angesehen werden können“. Ich meine die sogenannten sklerotischen Verdickungen, oft mit Verfettung und Verkalkung verbunden. Über die Natur dieser Veränderungen, namentlich aber auch über ihre Lokalisation innerhalb der Klappenschichten und über den Sitz ihres Ausgangspunktes liegen nur spärliche Angaben in der Literatur vor und

diese widersprechen sich in manchen wesentlichen Punkten derartig, daß eine erneute Darstellung der Erkrankung auf Grund der beschriebenen Schichtung der normalen Aortenklappe wohl am Platze sein dürfte. Bevor ich auf die meist in Lehr- und Handbüchern niedergelegten Literaturangaben eingehe, lasse ich meine Befunde folgen.

Meine Untersuchungen über die Klappensklerose hatten als Ausgangspunkt einen Befund, den mein bisheriger hochverehrter Chef, Herr Geheimrat Weigert, bereits seit einer Reihe von Jahren erhoben und in den Sektionsprotokollen des Frankfurter Instituts niedergelegt hat. Man findet nämlich bei Individuen, die das 35. Jahr überschritten haben, in weitaus der größten Mehrzahl der Fälle, sporadisch aber auch bei jüngeren Personen, eine Verdickung der Ansatzlinie der Aortenklappen, die bald kontinuierlich, bald in größeren oder kleineren Flecken der Anheftungsstelle ein opakes, meist gelblichweißes Aussehen verleiht. Beim Herüberstreichen mit dem Finger fühlt man deutlich eine vermehrte Konsistenz dieser Partien gegenüber ihrer Umgebung, ein Gefühl, das dadurch häufig noch wesentlich verstärkt wird, daß sich in diesen Verdickungen Kalkablagerungen eingestellt haben. Diese Veränderungen können den ganzen Ansatzwinkel einnehmen und sich von da aus eine Strecke weit auf das Segel hin erstrecken, ohne daß die übrige Klappe und der freie Rand irgend welche Verdickungen zeigen, die sich bekanntlich in einer Abnahme des normalen Durchscheinens äußern. Auch sind sie vollständig unabhängig von Erkrankungen des Anfangsteils der Aorta, im besonderen des den Sinus Valsalvae begrenzenden Abschnitts. Schon makroskopisch ist meist sehr deutlich zu sehen, daß die Veränderung die dem Sinus zugekehrte Schicht der Klappe betrifft.

Ich habe nun zunächst eine Reihe von 13 Fällen mikroskopisch untersucht, bei denen im Sektionsprotokoll gewöhnlich vermerkt wurde: Ansatzränder der Aortenklappen leicht verdickt. Diese Fälle betrafen Individuen von 26 bis 78 Jahren, darunter 8 Männer und 5 Frauen. Die Todesursachen waren ganz verschiedene und standen in gar keinem Zusammenhange mit dem Befunde an den Aortenklappen (2mal Perforationsperitonitis, 2mal progressive Paralyse, 2mal Pachymeningitis haemorrha-

gica, je 1 mal Prostatahypertrophie und Folgezustände, Striktur der Urethra mit anschließender Sepsis, Lungengangraen nach Otitis media, Lungencarcinom, Bronchialcarcinom, Urogenitaltuberkulose). Nur in einem Falle ist im Sektionsprotokoll vermerkt: Anfangsteil der Aorta ganz bedeckt mit flachen gelblichen, teils klaren, teils trüben Verdickungen der Intima. Doch hörten diese, wie die mikroskopische Untersuchung bestätigte, oberhalb des Sinus Valsalvae auf, sodaß man einen Zusammenhang zwischen ihnen und den Veränderungen an der Anheftungsstelle der Aortenklappen ausschließen konnte. In allen übrigen Fällen zeigte der Anfangsteil der Aorta eine vollkommen glatte und zarte Intima.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Aortenklappen in toto mit dem Anfangsteil der Aorta in Formol (10 p. c.) fixiert und erst nach der Härtung in aufsteigendem Alkohol in Stücke zerlegt, die dann in Celloidin eingebettet und in Stufenserien geschnitten wurden. Die später zu beschreibenden Klappen mit weiter vorgeschrittenen Veränderungen wurden nach der Fixierung in reiner schwefliger Säure entkalkt. Außerdem wurden von einzelnen Fällen Schnitte mit dem Gefriermikrotom zur Fettfärbung angefertigt. Gefärbt wurde stets mit Weigertschem Eisenhämotoxylin und van Giesonschem Picrofuchsin, sowie auf elastische Fasern nach der Weigertschen Methode. Zur Fettfärbung bediente ich mich der von Herxheimer angegebenen alkalischen Fettponceau-Lösung.

In den mikroskopischen Präparaten solcher Aortenklappen mit „leicht verdicktem Ansatzrand" sieht man nur bisweilen eine Vermehrung des die Klappe zusammensetzenden Bindegewebes. Ist es vermehrt, so wird davon nur die innere, den Sinus Valsalvae begrenzende Schicht betroffen und auch diese zeigt dann keinerlei Zeichen einer lebhaften Neubildung; vielmehr hat das Gewebe denselben, ziemlich kernarmen Charakter, wie wir es oben an der normalen Klappe in dieser Schicht kennen gelernt haben. Dagegen haben sich andere Veränderungen entsprechend dem makroskopischen Befunde im Ansatzwinkel abgespielt. In der hier aus meist längsverlaufenden, dicht aneinanderliegenden, straffen Bindegewebsfasern bestehenden Schicht III finden sich schon mit schwacher Vergrößerung erkennbare, kleine Herde, die sich durch ihre gelbliche Farbe auf van Gieson-Präparaten deutlich von dem leuchtend rot gefärbten Bindegewebe abheben (Fig. 2, Taf. XI). Sie liegen meist ziemlich dicht unter der subendothelialen Zone dieser Schicht und bilden eine fortlaufende Reihe jedoch

nicht zusammenhängender Flecke, die den inneren Ansatzwinkel vom Anfang der Aortenmedia bis in die freie Klappe hinein rosenkranzartig umsäumen. Sehr selten finden sich vereinzelt in ihrer Umgebung Rundzellenanhäufungen von geringer Ausdehnung, wie das in der Figur 2 bei dem am Scheitel des Ansatzwinkels liegenden Herde zu sehen ist. Bei stärkerer Vergrößerung fällt sofort der völlige Kernmangel in diesen Herden auf; nur zuweilen finden sich ganz vereinzelte, gelapptkernige Rundzellen in ihnen. Die Herde erscheinen als sehr viel lockerere Partien, in denen oft noch die faserige Zusammensetzung zu erkennen ist, in der Weise, daß sich rotgefärbte Fibrillen aus der Umgebung direkt in sie fortsetzen unter allmählicher Annahme eines gelblichen Farbtones. Öfter aber erscheinen die Herdchen ganz gegen die Umgebung abgeschlossen und ihr Inhalt wird dann durch feinkörnige oder mehr oder weniger krystallinische Massen gebildet. In letzterem Falle sieht man ungefärbte spindelige Nadeln, feine Prismen und Strahlen, die durch ein Auseinandertreten der homogenen gelblichen Grundmassen gebildet zu sein scheinen. Manchmal finden sich in diesen Herden ganz feine, bläulich-schwarze Körnchen, in Gruppen beieinander liegend oder diffus zerstreut: diese Körnchen zeigen runde Form und verschiedene Größe, erreichen aber in diesem Stadium nie auch nur annähernd die Größe eines Kerns.

Außer diesen oberflächlich liegenden Herdchen finden sich mehr in der Tiefe der Schicht III häufig diffusere Veränderungen gleichen oder ähnlichen Charakters. Hier nehmen allmählich oder plötzlich die roten Bindegewebsfasern eines Bündels einen gelblichen Farbton an, oder die aufgesplitterten Fibrillen erscheinen eingebettet in homogene gelbliche Massen. Auch hier sind diese Partien, die öfter die Größe der beschriebenen oberflächlichen Herde überschreiten, ausgezeichnet durch völlige Kernlosigkeit, während ihre Umgebung den normalen Reichtum an Kernen aufweisen. Doch besteht ein Unterschied zwischen beiden Veränderungen darin, daß die tieferen von ihrer Umgebung nicht so scharf abgesetzt sind und meist in sich die faserige Struktur noch erkennen lassen, außerdem hängen sie des öfteren durch schmale Brücken miteinander zusammen. Manchmal zeigen diese Herde einen diffusen bräunlichen oder bläulichen Ton, der bei starker Vergrößerung auf eine Ablagerung feinster dunkler Körnchen zurückzuführen ist. Selten sind auch in den tieferen Lagen der Schicht III kleine, mehr oder minder scharf umgrenzte, zerklüftete Herde zu beobachten, in denen von irgendwelcher Struktur nichts mehr zu erkennen ist.

In Präparaten, die auf Fett gefärbt wurden, zeigen die längs verlaufenden Bindegewebsbündel der Schicht III im Ansatzwinkel eine ziemlich intensive Rotfärbung, die durch feine rotgefärbte Tröpfchen in der Intercellularsubstanz hervorgerufen wird. Die kleinen oberflächlichen Herde dagegen haben eine diffuse, viel schwächere Färbung angenommen und ebenso sind die in der Tiefe liegenden erkrankten Partien leicht in diesen Präparaten daran zu erkennen, daß in ihnen keine tropfige intensive,

sondern eine schwache, diffuse Färbung stattgefunden hat. Auch in diesen Präparaten tritt das Fehlen der Kerne in den Herden deutlich hervor. In der Klappe selbst zeigen nur einzelne, meist in Gruppen beieinander liegende, quergetroffene Bündel der inneren Schicht eine Fettreaktion. Bei Immersion finden sich ferner vereinzelte Zellen der äußeren Schicht (Ia und b), und der inneren subendothelialen Lage (IIIb) mit rotgefärbten Fettröpfchen angefüllt. In den übrigen Teilen der Klappe, namentlich auch in der ganzen mittleren Schicht läßt sich nichts von Verfettung nachweisen.

Wie schon hervorgehoben, ist das Bindegewebe der inneren Schicht im Ansatzwinkel nur zuweilen vermehrt. Die makroskopisch wahrnehmbare Verdickung der Anheftungsstelle ist in erster Linie der durch die aufgelockerten Herde bedingten Verbreiterung der Schicht III zuzuschreiben. Nicht regelmäßig ist außerdem die subendotheliale, dem Sinus Valsalvae zugekehrte Zone etwas verbreitert und zeigt einen größeren Zellreichtum als in der Norm. Ferner hat manchmal die mittlere Schicht im Ansatzwinkel an Raum gewonnen und wird hier durch ein sehr zellreiches, lockeres Bindegewebe mit oft reichlichen Fettzellen und dichtem Gewirr elastischer Fasern gebildet. Schließlich erscheint inkonstant die starke Lage elastischer Fasern der äußeren Schicht im äußeren Ansatzwinkel verbreitert und zu einem dichten, elastischen Bande zusammengeschmolzen. Im übrigen zeigen die einzelnen Klappenschichten keinerlei weitere Veränderungen.

Wir haben in diesen „leichten Verdickungen des Ansatzrandes“ also Veränderungen vor uns, die sich **fast ausschließlich in der bindegewebigen inneren Schicht der Klappe abspielen und in einer Verfettung der Intercellularsubstanz, einer herdweisen Nekrose der Bindegewebsfasern und einer beginnenden Ablagerung von Kalksalzen in diesen Herden bestehen.** Von nennenswerten entzündlichen Reaktionen ist dabei nichts zu beobachten.

Bei weiter vorgeschrittenen Fällen dieser Erkrankung finden sich in den Sektionsprotokollen des hiesigen Instituts Angaben wie: Aortenklappen am Ansatzrand und dem unteren Klappensegel verkalkt, oder Aortenklappen am Ansatzrande sklerotisch verdickt, oder Aortenklappen an den Ansatzrändern mit gelblichem Wulst versehen oder dergleichen. Aus diesen Bemerkungen geht hervor, daß bereits makroskopisch eine Zunahme an Ausdehnung wie an Intensität der Erkrankung stattgefunden hat. Ich habe von diesem Stadium, das ich als mittleres bezeichnen möchte, 10 Fälle mikroskopisch in gleicher Weise wie die vorhergehenden untersucht. Unter diesen Fällen waren fünf Männer und fünf Frauen im Alter von 36—77 Jahren.

Als Todesursache fand sich bei der Sektion zweimal Tabes mit Folgezuständen, zweimal Pneumonien, je einmal progressive Paralyse, Oesophaguskarzinom, Bronchectasien, Lungentuberkulose, Emphysem und Diabetes. In fünf Fällen (zwei Männer, drei Frauen) war der Anfangsteil der Aorta arteriosklerotisch erkrankt, doch konnte dabei weder makroskopisch noch unter dem Mikroskop ein Übergreifen des Prozesses auf die Semilunarklappen konstatiert werden, vielmehr war auch in diesen Fällen die Erkrankung am Ansatzrande der Klappen durchaus als isolierte und primäre anzusehen. Zu erwähnen ist ferner, daß sich zweimal (bei einem Mann von 68 und einer Frau von 36 Jahren) Lues in der Anamnese verzeichnet fand, ohne daß sich bei der Sektion irgendwelche sicheren Anhaltspunkte dafür antreffen ließen. Die Fälle dieser Gruppe wurden meist vor der Alkoholhärtung in schwefliger Säure entkalkt.

In den mikroskopischen Präparaten dieser Fälle fällt zunächst eine Verbreiterung der inneren Schicht gegenüber den beiden übrigen auf, die sich hauptsächlich im Ansatzwinkel, aber auch von hier aus mehr oder minder weit, meist bis zur Mitte in die Klappe eindringend vorfindet. Dabei braucht der Anfangsteil der Klappe im ganzen nicht wesentlich verbreitert zu sein; vielmehr kann die innere Schicht bedeutend an Breite zugenommen haben, während gleichzeitig die mittlere und äußere Schicht zu schmalen Streifen zusammengeschmolzen sind. Die Verbreiterung betrifft vor allen Dingen die Bindegewebslage der inneren Schicht, doch hat auch die endotheliale Zone zugenommen und erscheint zellreicher als normal. Die innere Oberfläche des Ansatzwinkels zeigt sanfte Erhebungen oder bucklige Vortreibungen, die bedingt werden durch die an Größe und Intensität gewachsenen Herde in der Schicht III. Die oberflächlichen, dicht unter der subendothelialen Zone liegenden Herde sind zum Teil zu langgestreckten, unregelmäßig gestalteten Flecken verschmolzen, zum Teil haben sie noch die rundliche Form, wie im vorigen Stadium. Oft zeigen sie an der Peripherie eine blaß-bläulichrote Farbe und eine starke Auflockerung der hier noch erkennbaren Fasern. während die Mitte von gelblichen, zerklüfteten und krystallinischen Massen eingenommen wird. Gemeinsam ist ihnen der völlige Kernmangel. Diese oberflächlichen Herde setzen sich in verminderter Intensität auf die Klappe fort, wo sie denen des vorigen Stadiums in rosenkranzartiger Anordnung ähneln, ebenfalls nur die innere Schicht einnehmen und bis zur Mitte der Klappe, bisweilen auch noch über diese hinaus, hinaufreichen.

Die tieferen Partien der inneren Schicht (III) zeigen in diesem Stadium im Ansatzwinkel meist ein recht buntes Bild (Fig. 3, Taf. XI). Durch Vermehrung sind die einzelnen kernlosen Partien näher aneinandergerückt

und vielfach konfluiert. Da aber nicht alle Stellen der so gebildeten breiten, nekrotischen Zone dasselbe Erkrankungsalter haben, so findet man hier neben roten, kernarmen Fasern gelbe Herde, in denen noch die Faserung zu erkennen ist, und solche, die aus Detritusmassen bestehen; ferner Stellen, die durch eine Einlagerung feiner dunkler Körnchen in die gelben Massen bräunlich erscheinen, und bläuliche Herde, in denen neben feinkörnigen grobbröcklige Massen dicht gedrängt beieinander liegen. Zwischen diesen verschieden hochgradig erkrankten Partien sieht man vereinzelte Gruppen von Kernen, die Rundzellen anzugehören scheinen. Das erhaltene Bindegewebe ist kernarm und macht denselben sklerotischen Eindruck wie an dieser Stelle in normalen Klappen. In dem der Figur 3 (Taf. XI) zugrunde liegenden Falle war diese Nekrose im Ansatzwinkel sehr deutlich ausgeprägt; sie erstreckte sich fast durch die ganze Breite der inneren Schicht, nur durch eine schmale Lage kernarmen, intakten Bindegewebes von der mittleren Schicht getrennt und ließ sich auf einer Anzahl von Stufenschnitten verfolgen. Vom Ansatzwinkel setzte sich die Nekrose fort auf die innere Schicht der Klappe, wurde hier allmählich mehr herdförmig (entsprechend dem Anfangsstadium) und hörte etwa in der Mitte der Klappe auf.

Durch Apposition immer neuer Kalksalze werden die zuerst äußerst feinen Körnchen immer größer, werden zu Krümeln und Bröckeln und schließlich zu makroskopisch deutlich wahrnehmbaren Klumpen: Hand in Hand mit der Vergrößerung durch Anlagerung neuabgeschiedener Kalksalze geht wahrscheinlich die durch Konfluenz der einzelnen Körnchen und Bröckel. So findet man denn auch in diesen Fällen neben feinkörniger Kalkablagerung schon Herde, in denen größere und kleinere, auf dem Durchschnitt wie Schollen aussehende Kalkmassen unregelmäßig durcheinander liegen.

Auf Präparaten, die auf elastische Fasern gefärbt wurden, zeigen sich diese Elemente in der verbreiterten inneren subendothelialen Zone bedeutend vermehrt; sie bilden hier ein dichtes Gewirr von Fasern, doch scheint der Längsverlauf vorzuherrschen. Die starke elastische Lage der äußeren Schicht (I) erscheint auch hier im Ansatzwinkel als dichtes, breites Band. Im übrigen sind an den einzelnen Schichten der Klappe keine wesentlichen Veränderungen zu konstatieren. Der Nodulus und Schließungsrand fand sich in diesen Fällen, entsprechend dem vorgerückten Alter der Individuen, meist verdickt und sklerotisch, mit kernlosen, bisweilen verkalkten Herden; einige Male lag auch, begrenzt von dichten Bindegewebsmassen, ein Herd sehr lockeren Gewebes mit schleimähnlicher Intercellularsubstanz im Nodulus.

Fettfärbungen ergaben in diesem Stadium einen ähnlichen Befund, wie den oben geschilderten: auch hier war eine feinkörnige Verfettung der Intercellularsubstanz der inneren Schicht zu konstatieren, die namentlich um die nekrotischen Herde herum deutlich ausgeprägt war, während letztere nur nur eine diffus rötliche oder (bei Gegenfärbung mit Hämatoxylin) oft eine körnig-bläuliche Färbung angenommen hatten.

Die Fälle dieser Gruppe zeigen uns also ein Fortschreiten der Erkrankung durch Vergrößerung und allmähliches Konfluieren der nekrotischen Herde und durch vermehrte Ablagerung von Kalksalzen in diese Herde. Dabei ist die größte Intensität des Prozesses stets im Ansatzwinkel zu konstatieren. Von hier aus schreitet die Erkrankung auf die Klappe fort und zwar bleibt der Prozeß hier wie dort auf die innere Schicht beschränkt, während die mittlere und äußere nur mehr oder minder starke Verdrängungserscheinungen aufweisen. Nur die innere subendotheliale Zone erfährt eine Verbreiterung durch Vermehrung ihrer zelligen Elemente und ihrer elastischen Fasern. Sonst ist von einer Reaktion auf die immer mehr sich ausdehnende Schädigung der bindegewebigen inneren Schicht nichts zu bemerken. Die Verbreiterung dieser letzteren wird wahrscheinlich außer durch die Zunahme der Erkrankungsherde bedingt durch eine fortschreitende Vermehrung ihrer Intercellularsubstanz von den erhaltenen Bindegewebszellen aus.

An dieses Stadium reihe ich einige Fälle an, die bereits makroskopisch als hochgradige imponierten, intra vitam aber noch nicht zu Störungen der Klappenfunktion geführt hatten. Diese Gruppe umfaßt fünf mikroskopisch untersuchte Fälle, die vier Frauen und einen Mann von 57 bis 84 Jahren betreffen. In zwei Fällen wurden frische Blutungen im Gehirn, in je einem Falle Lungentuberkulose, Karzinom der Wange mit Metastasen und Emphysem als Todesursache angesprochen. Außer den Veränderungen an den Aortenklappen, die sich meist vom Ansatzrande mehr oder weniger über die ganze Klappe erstreckten und manchmal den Annulus fibrosus und das vordere Mitralsegel in Mitleidenschaft gezogen hatten, fanden sich in allen Fällen auch eine verschieden weit ausgedehnte, arteriosklerotische Erkrankung des Gefäßsystems; doch war in keinem Falle ein direkter Zusammenhang zwischen Arteriosklerose des Anfangsteils der Aorta und der Verkalkung des Ansatzrandes der Aortenklappen zu konstatieren.

Die von zwei verschiedenen Fällen dieser Gruppe stammenden Figuren 4 und 5 (Taf. XI) geben Aufschluß über den mikroskopischen Befund. In Fig. 4 sieht man das Überwiegen der inneren Schicht im Ansatzwinkel gegenüber den beiden andern, die auf dem zugrunde liegenden

van Gieson-Präparat nicht deutlich voneinander zu trennen sind. In der innern Schicht liegen innerhalb ausgedehnter nekrotischer Partien herdweise angeordnete Kalkmassen, an die sich nach der Klappe hin eine Reihe unverkalkter nekrotischer Herdchen anschließen. Die Figur entstammt einem Schnitt aus der Peripherie der stärksten Veränderungen in der Klappe; dringt man schnittweise weiter vor, so vergrößern sich die Kalkherde im Ansatzwinkel noch wesentlich und verkalkte Herde ragen weit in die Klappe, etwa bis zu der Mitte zwischen Anheftungsstelle und Schließungsrand, hinein. Hier in der Klappe selbst haben die Herde oft ein knotiges Aussehen und buckeln nicht nur die innere (nach dem Sinus Valsalvae gerichtete) Oberfläche vor, sondern auch die äußere, so daß auf den ersten Blick die Herde alle Schichten der Klappe zu durchsetzen scheinen. Sieht man aber genauer nach, so stellt sich heraus, daß der Sitz der Erkrankung auch in diesem hohen Stadium auf die innere Schicht (III) der Klappe beschränkt ist. Durch die Vergrößerung der Herde wird die mittlere lockere Schicht nach oben und unten fortgedrängt, so daß die Herde bis an die längs verlaufenden Bindegewebsbündel der äußern Schicht heranreichen. Diese ist aber stets in völliger Kontinuität, wenn auch sehr verdünnt, nachzuweisen und zieht sich ausbuchtend über die knolligen Herde in der Klappe hinweg. Auch da, wo nur kleine Herdchen in der Klappe aufzufinden sind, also stets distal von größeren Herden, ist die dritte Schicht beträchtlich verbreitert, ihre Elemente, soweit erhalten, zeigen den Charakter sklerotischen Bindegewebes. An dieser Verbreiterung dieser Schicht nimmt auch ihre subendotheliale Lage teil, die zellreicher und an vielen Stellen aufgelockert erscheint; auf Elastica-Präparaten tritt eine deutliche Vermehrung der elastischen Fasern dieser Zone hervor, während die Hauptmasse der inneren Schicht nach wie vor frei von elastischen Elementen bleibt. In Figur 5 (Taf. XI), die bei derselben Vergrößerung wie Figur 4 (Taf. XI) angefertigt wurde, sieht man beim Vergleichen mit den vorhergehenden Abbildungen, welche kolossale Verbreiterung die Klappe am Ansatzwinkel durch die nekrotisierenden und Verkalkungs-Prozesse erfahren hat. Zu erwähnen dabei ist, daß die Figuren möglichst Schnitten von gleicher Lage in der Klappe entnommen worden sind, so daß für die Verdickung in Figur 5 nicht etwa ein Schrägschnitt verantwortlich gemacht werden kann. Der große, zerklüftete, verkalkte Herd buchtet die innere wie die äußere Oberfläche bucklig vor, wird aber nach außen hin noch von einer Lage sklerotischen Bindegewebes, das zur Schicht III zuzurechnen ist, begrenzt. Die mittlere und die äußere Schicht sind hier nicht voneinander isolierbar und bilden zusammen eine schmale, kernreiche Lage längsverlaufender Bindegewebsfasern, untermischt mit reichlichen elastischen Fasern, die sich im Ansatzwinkel zu einem relativ breiten Bande dicht zusammenlegen. In den Zwischenräumen zwischen den zerklüfteten Kalkmassen sieht man ein ziemlich kernreiches Gewebe, das bei stärkerer Vergrößerung als lockeres Bindegewebe erscheint. An einigen Stellen sieht man deutlich, wie dieses Gewebe von der verbreiterten

inneren subendothelialen Zone aus in Zügen gegen die Kalkmassen vordringt und sich hier überall dahin, wo es Raum findet, ausbreitet. Ob dieses Eindringen von anscheinend jungem Bindegewebe mit Resorptionsvorgängen etwas zu tun hat, muß dahingestellt bleiben. In Figur 5 (Taf. XI) sieht man ferner deutlich, daß die Kalkmassen nicht nur den in früheren Stadien beschriebenen, nekrotischen Herden entsprechen, sondern daß auch ganze Faserbündel auf kürzere oder längere Strecken der Verkalkung anheimgefallen sind. In den nekrotischen und verkalkten Partien selbst ist nirgends auch nur ein Kern zu finden.[1]) Auf Elastica-Präparaten, die von dem in Figur 5 dargestellten Falle angefertigt wurden, sieht man da, wo der große Kalkherd direkt die innere Oberfläche des Ansatzwinkels berührt, durch ihn hindurch noch erhaltene elastische Fasern als Fortsetzung der inneren subendothelialen Zone ziehen. — Macht man durch die ganze erkrankte Klappe in der bezeichneten Richtung eine Anzahl Schnitte (sog. Stufenserie), so findet man natürlich nicht auf jeder Höhe gleich starke Veränderungen. So liegen z. B. von dem Fall der Figur 5 eine Reihe von Schnitten vor, in denen die Veränderungen keine wesentlich hochgradigeren sind, als die bei der vorigen Gruppe besprochenen. Doch ist in der Mehrzahl der untersuchten Fälle stets auf allen Schnitten die stärkste Erkrankung im Ansatzwinkel zu finden, von wo sie nach der Klappe und nach der Aorta hin allmählich abnimmt. Nur in zwei Fällen fand ich auf einigen Schnitten größere und kleinere Verkalkungsherde auf der Innenseite der Klappe dicht unter dem Schließungsrande, während der Ansatzwinkel nur nekrotische Veränderungen von geringer Ausdehnung aufwies. Diese Herde in der oberen Hälfte der Klappen waren nicht zu verwechseln mit solchen, die sich im Nodulus oder im Schließungsrande bei Verdickungen dieser Teile gar nicht selten finden; denn sie waren in durchaus typischer Weise auf die innere Schicht der Klappe lokalisiert geblieben, während jene entsprechend der variabeln Anordnung der Schichten im Schließungsrand und Nodulus bald die ganze Klappe durchsetzen, bald mehr in der Nähe der äußeren oder inneren Oberfläche liegen. Auf einigen Präparaten von Fällen dieser Gruppe habe ich ferner noch nekrotische und verkalkte Herde angetroffen, die in keinerlei Zusammenhang mit denen in der inneren Schicht des Klappe standen, so im Annulus fibrosus, wo sie große Aus-

[1]) In meiner Arbeit „Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien etc." (Dieses Archiv, Bd. 171) bemerkte ich auf S. 146: „Die Kerne behalten in diesen verkalkten Partien noch auffallend lange ihre Tinktionsfähigkeit." Eine erneute Durchsicht der betreffenden Schnitte hat mich davon überzeugt, daß es sich dabei nicht um die Kerne verkalkter Muskelfasern handelt, sondern um erhalten gebliebene interstitielle, also Bindegewebskerne, oder um Kerne von Zellen, die zwischen die verkalkten Fasern eingedrungen sind. In dieser Deutung steht also die oben zitierte Angabe nicht im Widerspruch mit der Weigertschen Lehre, daß jeder Verkalkung eine Nekrose voraufgeht.

dehnung gewinnen können, und an der Stelle, wo die äußere Schicht (I) der Klappe in das subendokardiale Gewebe übergeht; die letzteren Herde waren meist klein und ließen sich nur auf wenigen aufeinanderfolgenden Schnitten verfolgen.

Schließlich wurden noch 4 Fälle untersucht, die als Schlußstadium der beschriebenen Erkrankung anzusehen sind. Bei diesen handelte es sich um Patienten (3 Frauen und 1 Mann im Alter von 78, 64, 88 und 58 Jahren), bei denen sich ganz allmählich die klinischen Erscheinungen eines Aortenfehlers ausgebildet hatten, und die dann entweder diesem (2 Fälle) oder einem interkurrenten Leiden (Pachymeningitis haemorrhagica, Hydronephrose infolge von Ureterenkompression durch einen Abdominaltumor) erlagen. Anatomisch boten diese Fälle das bekannte Bild der sogenannten Endocarditis atheromatosa mit starker Verkalkung ohne gleichzeitige Erkrankung des Anfangsteils der Aorta dar. Als typischen Repräsentanten dieser Gruppe gebe ich den Befund eines Falles ausführlich wieder.

A. K., 58 Jahre alt, Musik- und Tanzlehrer, wurde am 3. XI. ins Senckenbergische Bürgerspital aufgenommen wegen zunehmender Atemnot. Aus der Anamnese geht hervor, daß Patient nie früher krank gewesen ist. In den letzten Jahren litt er bei größeren körperlichen Anstrengungen an Luftmangel, hat aber bis vor 4 Wochen seinem Beruf als Tanzlehrer noch obgelegen. Seit dieser Zeit ist die Atemnot so gestiegen, daß er im Bett verbleiben mußte. Der Patient kam in schwerem Collapszustande ins Krankenhaus und konnte erst nach Gabe von Analepticis untersucht werden. Die Untersuchung führte zur klinischen Diagnose einer Aortenstenose. Trotz großer Gaben von Digitalis, Strophantus und Diuretin verschlimmerte sich der Zustand des Patienten in den folgenden Tagen und bereits am 10. XI. trat in vollständiger Benommenheit der Exitus letalis ein. Die am folgenden Tage vorgenommene Obduktion ergab folgenden Befund:

Sektions-Nummer 503/03.

Anatomische Diagnose: Hochgradige Sklerose der Aortenklappen mit starker Verkalkung, Stenosierung des Ostium und Übergreifen auf das vordere Mitralsegel. Arteriosklerose der Coronararterien. Schwielenbildung in der Vorderwand des

l. Ventrikels. Hypertrophie des ganzen Herzens. Thrombenbildung im r. Herzohr und in der Spitze des l. Ventrikels. Infarkte in der l. Lunge, in der Milz und in der l. Niere. Geringe Arteriosklerose der Aorta descendens. — Glatter Zungengrund.

Auszug aus dem Sektions-Protokoll: Herz sehr groß, in allen Teilen hypertrophiert und dilatiert. Ostium arter. sin. nur für die Kuppe des Zeigefingers durchgängig. Klappen der Aorta nicht schlußfähig, starr verkalkt, an den zusammenstoßenden Rändern bis ca. 0,5 cm weit von der Anheftungsstelle aus miteinander verwachsen. Die Verwachsungsstelle zwischen den beiden vorderen Klappen ist stark geschrumpft, sodaß die beiden Klappen zu einer großen verschmolzen erscheinen, in deren Mitte eine höckerig verkalkte Raphe die Stelle der erfolgten Verwachsung andeutet. Die einzelnen Klappen sind in ganzer Ausdehnung verdickt und verkalkt und von ihnen aus ragen höckerige, ebenfalls verkalkte Knollen und Knoten in die Sinus Valsalvae, diese z. T. ausfüllend, und in geringerer Masse ins Ostium hinein. Ähnliche verkalkte Massen setzen sich vom Ansatzrande der l. vorderen Klappe aus auf das große Mitralsegel fort. Anfangsteil der Aorta mit vollkommen zarter Intima.

Mikroskopisch fällt sofort die enorme Verdickung der Klappe in die Augen, die das Fünffache der normalen Klappe am Ansatzrande erreichen kann. In Text-Figur II ist ein Schnitt von der rechten vorderen Klappe abgebildet, wo die Verdickung im Ansatzwinkel ihre größte Ausdehnung hat und allmählich in der freien Klappe geringere Dimensionen annimmt, um am Schließungsrand abermals stärker zu werden. Dieses Verhalten ist auf einer ganzen Reihe von Schnitten, auch durch die anderen Klappen, sehr deutlich ausgeprägt. Auf anderen Präparaten dagegen ist die stärkste Verdickung nach der Mitte der Klappe, zuweilen auch über diese hinaus zum Modulus hin verlegt, während der Ansatzrand nur eine mäßige Verbreiterung aufweist. Ferner ist auf Schnitten aus anderen Stellen die betreffende Klappe selbst manchmal stellenweis stark verdickt, während andere Partien nur ganz mäßige oder auch gar keine nennenswerte Verbreiterung auf dem Durchschnitt aufweisen. Dieses verschiedene Verhalten ist leicht verständlich, wenn man in Betracht zieht, daß es sich bei diesen Verdickungen nicht lediglich um eine Zunahme des Klappengewebes selbst handeln kann, sondern daß aller Wahrscheinlichkeit nach auch Auflagerungen in den Nekrotisierungs- und Verkalkungsprozeß hineingezogen worden sind. Daß solche zunächst fibrinösen Niederschläge aus dem Blute

bei atheromatösen Prozessen an den Klappen nicht selten sind und daß diese später sich organisierenden und häufig verkalkenden Auflagerungen streng von den bei entzündlichen Prozessen auftretenden Granulationen zu trennen sind, darauf hat Ziegler schon vor längerer Zeit hingewiesen. Durche solche Auflagerungen wird die enorme Verdickung der Klappen ohne weiteres klar; die Unregelmäßigkeit der Verdickung hat man dem Umstande zuzuschreiben, daß überall da, wo ein Herd die Oberfläche der



Fig. 2.

Klappe durchbricht (wodurch naturgemäß ein Endotheldefekt zustande kommt), die Bedingung zu fibrinösen Ablagerungen gegeben ist. Dies kann aber ebensowohl am Ansatzrande wie im ganzen Verlauf der freien Klappe vorkommen. In diesem Falle kann sich aber die Abscheidung von Fibrin nur auf die dem Sinus valsalvae zugewendete Oberfläche beschränkt haben, da bei der Durchsicht der auf elastische Fasern gefärbten Präparate sich herausstellt, daß die starke elastische Lage der äußeren, also dem Ostium zugewendeten Schicht vollkommen intakt geblieben ist. Die Verdickung der Klappe und die Auflagerung von Fibrin, das ebenfalls verkalkt ist, betrifft also auch in diesem Falle nur die inneren Teile der Klappe und des Ansatzwinkels. Die sämtlichen großen und kleinen Verkalkungsherde werden nach dem Ostium zu begrenzt von einer direkt aus der subendokardialen Schicht sich auf die Klappe fortsetzenden Lage zu Bündeln und Bändern zusam-

mengeschlossener elastischer Fasern. Nur auf einigen Schnitten ist diese Lage im Anfangsteile der Klappe von einem großen verkalkten Herde durchbrochen; die elastischen Elemente sind hier zerrissen, die Enden auseinandergewichen. Doch ist auf diesen Präparaten sowohl diesseits wie jenseits der Zerreißungsstelle die Lage unversehrt zu verfolgen, und auch hier liegt die Verdickung der Klappe mit sämtlichen Verkalkungsherden nach innen von der elastischen Lage. Die mittlere Schicht kann sich auch nicht wesentlich an der Verdickung der Klappe beteiligt haben, da man sie vielfach, zwar meist nur auf kurze Strecken in ihrer normalen Breite vorfindet. An anderen Stellen ist sie völlig verdrängt durch die bis an die Elastica der äußeren Schicht heranreichenden Herde, an wieder anderen scheinen ihre Elemente sich zwischen einzelne Herde geschoben und hier dann zu einer echten Knochenbildung Veranlassung gegeben zu haben. Die mittlere Schicht stellt, wie wir oben gesehen haben, eine Lage lockeren Bindegewebes zwischen zwei straffen, ziemlich kernarmen Bindegewebsschichten dar. Nach Rohmer sind nun die Bedingungen zur Knochenbildung gegeben, wenn lockeres Bindegewebe an verkalkte Massen herantritt. Daß es sich aber bei dem Befunde von lockerem Bindegewebe zwischen den Kalkmassen wirklich um die mittlere Schicht handelt, dafür spricht auch die Vascularisation dieses Gewebes. Wie wir bei der Beschreibung der normalen juvenilen Klappe sahen, finden sich in der Verbreiterung der mittleren Schicht am Ansatzwinkel schon normalerweise wenn auch nicht zahlreiche Gefäße. Diese werden nun aller Wahrscheinlichkeit nach bei Erkrankung der Klappe ihre Vascularisation übernehmen, und zwar werden sie beim Wuchern stets den Weg wählen, wo ihnen der geringste Widerstand geboten wird; das ist aber sicher in der mittleren Schicht.

Obwohl also die Unterscheidung der einzelnen Schichten in der Klappe zunächst schwierig erscheint, können wir doch auf Grund der obigen Überlegung mit Bestimmtheit behaupten, daß auch in diesem Falle die Erkrankung sich im wesentlichen in der dem Sinus Valsalvae zugekehrten Schicht (III der normalen Klappe) abgespielt hat, und daß die beiden andern nur sekundäre Veränderungen (Verdünnung der Schicht I durch Zerrung, Vascularisation und Verdrängung der Schicht II) aufweisen.

Wie erwähnt, hat sich da, wo das lockere vascularisierte Bindegewebe der mittleren Schicht an die Kalkmassen heranreicht, an mehreren Stellen der Klappe Knochen, an einigen daneben Knorpel gebildet. Neben osteoidem Gewebe findet sich richtiger Knochen mit Fettmark; der Knorpel ist zum Teil verkalkt und ziemlich reich an elastischem Gewebe. Typische Osteoblasten konnten auch in diesen Knochenherden nicht beobachtet werden (cf. Über Knochenbildung in der Arterienwand. Dieses Arch. Bd. 167). Eine Knochenbildung von weit größerem Umfange ist in der gewulsteten verkalkten Verwachsungsstelle der beiden vorderen Aortenklappen zustande gekommen. Hier hat der Knochen deutlich spongiösen

Bau und zwischen den zierlichen Balken liegt reichliches vascularisiertes Fettmark. Da, wo dieser Verwachsungswulst an den Anfangsteil der Aorta heranreicht, liegt außerdem ein größerer Knorpelherd vom selben Bau, wie die in der Klappe.

Entsprechend der subendothelialen Zone der 3. Schicht werden die Kalkherde nach dem Sinus valsalvae hin von einer an elastischen Fasern reichen bindegewebigen Lage begrenzt. Die elastischen Elemente dieser erreichen aber bei weitem nicht die Stärke der an der äußeren Oberfläche gelegenen und zeigen auch nicht deren typischen Längsverlauf. — Vom Ansatzwinkel der hinteren Klappe aus reichen die Kalkherde noch eine Strecke weit mehr abwärts in das kernarme Bindegewebe hinein, aus dem das große vordere Mitralsegel hervorgeht.

Wie aus der Beschreibung des mikroskopischen Befundes hervorgeht, reihen sich die Fälle von typischer hochgradiger Klappensklerose (sogenannter Endocarditis atheromatosa) ohne gleichzeitige Erkrankung des Anfangsteils der Aorta direkt an die oben angeführten Gruppen von Erkrankungen des Ansatzwinkels an und lassen sich von diesen ableiten, sodaß wir berechtigt sind, folgende Entwicklung für die Klappensklerose aufzustellen:

Als Anfang der Erkrankung ist eine Veränderung des Ansatzrandes der Aortenklappen anzusehen, die sich unabhängig von irgend welchen Veränderungen am Anfangsteil der Aorta und von sogenannten physiologischen Verdickungen am Schließungsrande der Klappen bei weitaus den meisten Individuen beiderlei Geschlechts im vorgerückten Alter (etwa vom 35. Lebensjahre an) vorfindet. Mikroskopisch zeigt sich nur die dem Sinus Valsalvae zugekehrte Schicht der Klappe erkrankt, während die mittlere und äußere Schicht vollkommen intakt geblieben ist. Die Veränderung besteht in einer zu Anfang nicht immer sehr ausgesprochenen Dickenzunahme der erkrankten Schicht und in regressiven Metamorphosen, die sich in Verfettung, herdweisem Kernschwund, Exsudation zwischen die nekrotischen Bindegewebsfasern und Ablagerung von Kalksalzen äußern. Bei weiterem Vorschreiten der Erkrankung ist die Dickenzunahme der inneren Schicht konstant; sie wird einerseits bedingt durch eine Vergrößerung und ein Konfluieren der in dieser Schicht vorhandenen nekrotischen Herde, die eine Auflockerung des straffen Bindegewebes im Gefolge haben, sowie durch eine Zunahme der Verfettung innerhalb der Inter-

cellularsubstanz dieser Schicht; andererseits kann eine Vermehrung der bindegewebigen Elemente nicht in Abrede gestellt werden, obwohl niemals lebhafte Wucherungsvorgängen beobachtet werden konnten. Wahrscheinlich hat man sich die Vermehrung in der Weise vorzustellen, wie Orth sie in seiner Endocarditis chronica fibrosa beschreibt: „eine langsam vor sich gehende zellige Neubildung, die nie beträchtlichere Größe erreicht, sondern immer alsbald die Umwandlung in faseriges Gewebe erleidet“. Die Verdickung der inneren Klappenschicht beschränkt sich bei diesen vorgerückteren Fällen nicht mehr auf den Ansatzwinkel, sondern greift auf die Klappe selbst über, wo sie bis zur Mitte, oft sogar bis zum Schließungsrande hin deutlich wahrzunehmen ist. Soweit die Verdickung reicht, so weit kann man in ihr auch nekrotische, mehr oder weniger circumscripte Partien neben Verfettung konstatieren. Dabei geht mit der Zunahme der Ausbreitung die Vergrößerung der Herde Hand in Hand, und zwar tritt bei der letzteren namentlich auch eine Vermehrung der Ausscheidung von Kalksalzen in die Erscheinung. Die nekrotischen Herde mit feinen Kalkkörnchen werden allmählich zu kompakten Kalkherden, indem die Körnchen durch Apposition sich vergrößern und zu größeren Bröckeln, Klumpen und Schollen miteinander verschmelzen. Die größte Intensität findet sich zunächst stets im Ansatzwinkel und von hier aus klingt die Erkrankung allmählich in der freien Klappe, stets sich auf deren innere Schicht beschränkend, zum Schließungsrande hinab.

Durch ein stetiges Wachsen der verkalkten nekrotischen Herde, sowie dadurch, daß die Herde die innere Oberfläche der Klappe durchbrechen und so Veranlassung zur Abscheidung von Fibrin geben, das dann seinerseits mit in den Verkalkungsprozeß hineingezogen wird, kommt es schließlich zu einer Funktionsstörung der Klappen, die klinisch als Stenose oder Insuffizienz in die Erscheinung tritt. Anatomisch zeigen sich dann die Klappen in ganzer Ausdehnung starr verkalkt, miteinander mehr oder weniger weit verwachsen und in ihrer Längsausdehnung geschrumpft. Von den verdickten Klappen ragen höckerige, verkalkte Exkreszenzen in die Sinus Valsalvae hinein und gegen das Ostium hin vor und vom Ansatzrande

dehnt sich der Prozeß auf das vordere Mitralsegel und den Annulus fibrosus aus. Makroskopisch erscheint die ganze Klappe erkrankt und doch ist selbst in den hochgradigsten Fällen mikroskopisch zu konstatieren, daß die Erkrankung auf die innere Schicht der Klappe lokalisiert geblieben ist, daß die aus der subendokardialen Schicht hervorgehende breite Elastica der Klappe unversehrt gegen das Ostium hin über die verkalkten Massen hinwegzieht und daß die mittlere Schicht ebenfalls, wenn auch nur streckenweise intakt vorhanden ist. Daß es sich bei den aus der primären Klappensklerose entstehenden Herzfehlern um exquisit chronische, sehr langwierige Prozesse handelt, dafür spricht neben anderen Umständen (klinischen Daten etc.) der Befund von Knochen- und Knorpelherden in den Klappen; denn solche metaplastischen Neubildungen kommen an anderen Stellen des Organismus, z. B. in den Arterien, wie in verschiedenen Arbeiten hervorgehoben worden ist, nur in alten und hochgradigen Verkalkungsherden vor und bilden gleichsam das letzte Stadium der betreffenden Erkrankung. Vorbedingung für die Knorpel- und Knochenbildung ist nach Rohmer die Vascularisation der Klappe, die von den normalerweise in der mittleren Schicht am Ansatzwinkel vorhandenen Gefäßen aus erfolgt.

III.

In der Literatur über die Klappensklerose finden sich, wie oben bereits erwähnt, verschiedene Widersprüche, die die Natur der Erkrankung, ihren Ausgangspunkt und ihre Lokalisation betreffen. Besonders auffallend ist, daß sowohl von klinischer als anatomischer Seite in letzter Zeit dem Vorkommen einer isolierten Sklerose der Aortenklappen nur geringe Beachtung geschenkt wird, dagegen das Übergreifen des arteriosklerotischen Prozesses von dem Anfangsteil der Aorta auf die Klappen in den Vordergrund gerückt wird. Die Unterscheidungsmerkmale der Klappensklerose gegenüber den anatomisch ihr oft völlig gleichenden Residuen akuter entzündlicher Prozesse an den Klappen werden am eingehendsten erörtert.

Bevor man die mykotische Natur der akuten Endocarditis erkannt hatte, konnte kein prinzipieller Unterschied zwischen

ihr und der Klappensklerose gemacht werden. So beschreibt Virchow in seinen gesammelten Aufsätzen die Entwicklung der beiden Erkrankungen gemeinsam unter dem Hinweis, daß bald der Prozeß sehr schnell, bald dagegen schleichend verlaufen könne. Als erstes Stadium der „Endocarditis“ bezeichnet Virchow die kleinen gallertigen Verdickungen, die sich zumeist in der Umgebung des Nodulus finden, sich allmählich ausdehnen, später konfluieren und einen großen Teil der Klappenfläche überziehen können. „Auch hier wie an den Arterien und Venen gehen die gallertigen Stellen später in dichtere und allmählich in halbknorpelige Massen über, indem die Zwischensubstanz sich verdichtet, eine hornhautartige Festigkeit erlangt und die Bindegewebskörperchen kleiner und mehr unscheinbar werden.“ „Es handelt sich von Anfang an um eine Gewebsumgestaltung, um einen Vorgang degenerativer Wucherung, und es kann umsoweniger zweifelhaft sein, daß wir hier denselben Prozeß vor uns haben, den man an den Arterien als atheronmatösen bezeichnet, als man sowohl die Erkrankung der Aortenklappen neben Endaortitis, als auch die der Lungenarterienklappen neben der degenerativen Entzündung der inneren Lungenarterienhaut antrifft.“ „Ist einmal der Übergang in halbknorpelige Massen erfolgt, so geschieht hier dieselbe fettige (atheromatöse) Metamorphose, dieselbe Verknöcherung, wie an den großen Gefäßen, und es folgt darauf entweder narbige Retraktion oder Dilatation.“

Die gallertigen Verdickungen, die Virchow als „leichtesten Anfang“ der endocarditischen Affektionen der Klappen bezeichnet, sind wohl sicher identisch mit denen, welche wir bei den physiologischen Veränderungen der Klappe aufgezählt haben. Sie finden sich auch gelegentlich kombiniert mit sklerotischen Prozessen; daß sie aber den Ausgangspunkt für diese abgeben, das erscheint umso unwahrscheinlicher, als sie stets ihren Sitz in der mittleren oder der dem Ostium zugekehrten Schicht der Klappe haben, dagegen in der von der Sklerose bevorzugten inneren Schicht von uns nicht beobachtet werden konnten. — Bezeichnet Virchow in seiner Abhandlung über Thrombose und Embolie die Verdickungen an den Klappen noch als Prozesse, die mehr den entzündlichen, als irgend welchen

andern angeschlossen werden müssen, so gibt er später (1871) in bezug auf diese Klappenveränderungen an, daß „die heftigsten Entzündungsprozesse, welche in ganz kurzer Zeit verlaufen, dieselben Ausgänge machen können, welche in andern Fällen langsamer und ohne Entzündung entstehen“. Ist hierin schon die Schwierigkeit zugegeben, makroskopisch eine Differentialdiagnose zwischen Klappensklerose und den Folgen endocarditischer Prozesse zu stellen, so finden wir das noch deutlicher ausgesprochen in dem Orthschen Lehrbuch.

Orth spricht von einer fibrösen Endocarditis der Klappen, die einerseits den Ausgang einer akuten granulierenden Entzündung darstellt, sich in andern Fällen aber „schleichend, für den Arzt wie für den Patienten unmerklich“ entwickelt. „Da sich greifbare anatomische Unterschiede in dem schließlichen Resultate in beiden Fällen nicht ergeben, so wird man auch für die von Anfang an unmerklich verlaufenden eine gleiche Entwicklung annehmen müssen, d. h. man wird in einer langsam vor sich gehenden zelligen Neubildung, die nie beträchtlichere Größe erreicht, sondern immer alsbald die Umwandlung in faseriges Gewebe erleidet, die Grundveränderung zu sehen haben.“ Über die Lokalisation dieser zelligen Neubildung an der Klappe äußert Orth sich nicht weiter. doch geht aus der Analogieangabe hervor, daß die sklerotischen Verdickungen ebenso wie die bei der akut verlaufenden Entzündung die dem Ostium zugekehrten Abschnitte der Klappe bevorzugen. Dagegen gibt Orth bei den später sich in den Verdickungen einstellenden Verkalkungen an, daß diese gern an der Basis der Klappe auftreten; „insbesondere fühlt man oft an den Ansatzstellen der Aortenklappen zusammenhängende kalkige Massen, ohne daß die übrigen Teile der Segel erheblicher verändert zu sein brauchen“. Doch kommen diese basalen Verkalkungen nach Orth nicht häufig isoliert vor, vielmehr schließen sie sich „der Regel nach an atheromatöse Veränderungen der Aortenintima und insbesondere der Wand der Sinus Valsalvae an“. Als besonders bemerkenswert wird die enge Beziehung hingestellt, welche zwischen Atherom der Aorta und fibröser, meist ebenfalls atheromatöser Endocarditis der Aortenklappen besteht.

Diese Beziehung zwischen Arteriosklerose der Aorta und Klappensklerose heben die Autoren verschiedener anderer Lehrbücher ebenfalls besonders hervor. So bringt Birch-Hirschfeld die ohne ein akutes Vorstadium chronisch verlaufende Endocarditis fibrosa in direkten Zusammenhang mit der Arteriosklerose des Aortenstammes. Auch an den Klappen „bildet Nekrose, oft in Verbindung mit fettiger Degeneration und Verkalkung und Bindegewebswucherung mit Ausgang in Schrumpfung das Wesen der Veränderung“. Nach Kaufmann geht die unabhängig von einer vorausgegangenen akuten Entzündung primär sich entwickelnde Form der Endocarditis fibrosa an den Aortenklappen „von einer Erkrankung der Aorta (Arteriosklerose oder Atheromatose) aus, welche auf die Klappen übergreift“. Dieselben Angaben finden sich bei Schmaus. Dagegen unterscheidet Ribbert von Anfang an schleichend verlaufende Endocarditiden, die auf dieselben, nur wesentlich schwächer wirkenden Ursachen wie die akuten zurückzuführen sind, von nicht entzündlichen chronischen Veränderungen der Klappen, die in Zusammenhang mit den gleichen Prozessen an der Aorta, seltener für sich allein, entstehen und als atheromatöse aufgefaßt werden müssen. „Die Verdickungen der Aortenintima lokalisieren sich oft gerade über den Ansatzstellen der Klappen und greifen von hier auf diese über, verdicken sie in ganzer Ausdehnung oder am Rande und bewirken durch spätere Schrumpfung und Verkalkung Funktionsunfähigkeit des Ostium. Oder die Verdickungen dringen hauptsächlich in die Sinus Valsalvae vor, verengen sie und schließen die Klappenansatzstellen in dicke Wülste ein. Auch daraus ergibt sich Insuffizienz und Stenose, die eventuell durch Kalkeinlagerung verstärkt wird.“

Im Gegensatz zu diesen Autoren, die das häufige Übergreifen atheromatöser Prozesse vom Aortenanfang auf die Klappen betonen, erwähnt Ziegler in seinem Lehrbuch dieses Vorkommnis überhaupt nicht. Ziegler behandelt die „sklerotischen Verdickungen des Klappenbindegewebes“ ganz getrennt von den auf entzündlicher Basis beruhenden Klappenaffektionen und reiht sie den einfachen Degenerationen (fettige und schleimige Entartung) direkt an. Nach ihm treten diese Veränderungen

„namentlich an den Schließungsrändern der Klappen auf“ und „führen zu flächenhaft ausgebreiteten Klappenverdickungen oder zur Bildung flachhöckeriger Prominenzen, innerhalb welcher das Gewebe äußerst dicht, nur undeutlich gestreift oder auch vollkommen homogen ist und nur spärliche und kleine oder auch gar keine zelligen Elemente mehr enthält“. Diese Sklerose verbindet sich nach Ziegler häufig mit den degenerativen Prozessen und Verkalkung, „und es kann sich schließlich ein nekrotischer Zerfall des entarteten Gewebes einstellen, sodaß sich im Gewebe Erweichungsherde und nach Durchbruch derselben Geschwüre bilden, in deren Umgebung alsdann wieder Wucherungsvorgänge, zuweilen auch eine Infiltration mit Leukocyten sich einstellen“. „Die Kombination dieser Entartungsvorgänge wird gewöhnlich als atheromatöse Entartung bezeichnet und bildet eine häufige Ursache von Insuffizienz der Klappen im höheren Alter.“ Durch starke Verkalkung kann es außerdem zur Unbeweglichkeit der Klappen und zur Stenose des Ostiums kommen.

Klinischerseits hat man schon vor langer Zeit auf den „Mangel einer in jeder Beziehung durchgeführten Unterscheidung zweier wichtiger und wesentlich voneinander verschiedener Herzerkrankungen, nämlich der endocarditischen Klappenveränderungen einerseits und derjenigen andererseits, welche wir mit dem arteriosklerotischen Prozeß identifizieren und darum als Sklerose schlechthin bezeichnen wollen“ (Hampeln), hingewiesen. Die „Unsicherheit der anatomischen Grundlagen“, deren Hebung den Anatomen überlassen wird, veranlassen Hampeln durch Heranziehen verschiedener Nebenbefunde bei beiden Erkrankungen eine vorläufige Differentialdiagnose zu ermöglichen. Den Befund des häufigen Zusammentreffens von Arteriosklerose des Aortenstammes mit der Klappensklerose, auf dessen Eigentümlichkeit bereits Rosenstein aufmerksam gemacht hatte, stellt Hampeln als Hauptunterscheidungsmerkmal gegenüber den aus akut entzündlichen Prozessen sich ergebenden Veränderungen auf. Des weiteren wird betont, daß die Sklerose eine Erkrankung des höheren Alters vorstellt, während Residuen akuter juveniler Endocarditiden meist nicht bei älteren Personen beobachtet werden, da in diesen Fällen

eine Insuffizienz des Herzens in der Regel früh zum Exitus letalis führt. Außerdem führt Hampeln an, daß bei den aus akuten Prozessen resultierenden Veränderungen oft die Mitralis mit ergriffen ist, während dies bei der genuinen Klappensklerose nicht oder jedenfalls viel seltener der Fall sein soll. Und schließlich macht er auf ein verschiedenes Verhalten des Herzmuskels aufmerksam, der bei der Klappensklerose in toto, bei den Folgezuständen akuter Endocarditis dagegen nur in den rückwärts von der erkrankten Klappe liegenden Abschnitten hypertrophiert.

Auf diese Hampelnschen Unterscheidungsmerkmale hin ist das Material des Münchener pathologischen Instituts von mehreren Jahren bearbeitet und die Resultate in mehreren Dissertationen (Keller, Ringe, Molenaar) niedergelegt worden. Dabei wurde namentlich das Verhalten des Aortenanfangs zu den verschiedenen Klappenaffektionen beobachtet und konstatiert, daß das Übergreifen des Atheroms der Aorta auf die Aortenklappen häufig im höheren Alter die Ursache für Klappenfehler bildet. Als Grund für dieses Übergreifen gibt Keller an, daß die Klappen „schon vermöge ihrer Funktion und Stellung ganz besonders Schädlichkeiten aller Art ausgesetzt“ sind; die Noxen bedingen Läsionen, die ein Weiterschreiten der Aortenerkrankung begünstigen. Nach Ringe zeigen bei diesem Prozesse die Klappen keine Spuren einer voraufgegangenen Entzündung, wie Verwachsungen, warzige Auflagerungen, Substanzverluste. Ihre Oberfläche ist vielmehr glatt, und sie sind nur dadurch schlußunfähig geworden, daß sie durch den sklerotischen Prozeß geschrumpft, starr und derb geworden sind. Durch Degenerationsvorgänge werden dann Bilder hervorgerufen, die denen verruköser Endocarditiden gleichen. Molenaar erwähnt, daß bei den skerotischen Prozessen in einer Reihe von Fällen die Aortenaffektion direkt auf die Klappen übergreift; „häufiger noch kommt es vor, daß Veränderungen der Aortenintima und der Aortenklappen nicht kontinuierlich ineinander übergehen“.

In neuester Zeit hat Herrmann das poliklinische Herzfehlermaterial in Halle bearbeitet und kommt dabei zu dem Resultate, daß die sklerotischen Veränderungen sich an den Aortenklappen nur auf der dem Blutstrom zugewendeten Fläche

abspielen. In zwei Fällen wurden sklerotische Verdickungen an der Anheftungslinie einer resp. zweier Semilunarklappen beobachtet, während die freien Ränder völlig intakt erschienen. Weitere Fälle zeigten ein direktes Übergreifen des arteriosklerotischen Prozesses von der Aorta auf die Klappen, die mehr oder weniger fibrös verdickt und verkalkt waren, niemals dagegen richtiges Atherom aufwiesen.

Schließlich seien noch einige Angaben von Jürgensen erwähnt. Unter Zurückgreifen auf die älteren Anschauungen Bambergers schreibt Jürgensen: „Wenn der atheromatöse Prozeß (sc. dem Klappenfehler) zugrunde liegt, sind in der Regel die Aorta und ihre Äste ebenfalls befallen und es scheint, als ob diese der Ausgangspunkt der Erkrankung wären; indes kommt es gar nicht selten vor, daß an der Aorta und ihren Zweigen sich nur unbedeutende Spuren des Prozesses, leichte gallertige Auflagerungen oder unbedeutende fettige Entartung finden, während doch die Klappen in hohem Grade degeneriert sind. Auch auf die venösen Klappen, besonders die Mitralis, pflanzt sich der Prozeß nicht selten fort.“ Was die Häufigkeit anlangt, so rufen nach Jürgensen die „arteriosklerotischen Degenerationen“ an den Klappen der Aorta weit häufiger Störungen hervor als die Endocarditis, und dementsprechend kommen die Aortenfehler vorwiegend im späteren Lebensalter (nach dem 40. Lebensjahre) zur Beobachtung.

Aus dieser Literaturübersicht, die übrigens keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, vielmehr nur die verschiedenen Gesichtspunkte der Autoren bei Betrachtung der Aortenklappenveränderungen dartun soll, geht hervor, daß die von Hampeln gerügte „Unsicherheit der anatomischen Grundlagen“ in der Unterscheidung der Klappensklerose von den Residuen akuter Endocarditiden noch keineswegs als beseitigt anzusehen ist. Sie zeigt aber auch, daß die von Hampeln aufgestellten Unterscheidungsmerkmale beider Erkrankungen in vielen Fällen zu keiner sichern Diagnose führen können. Denn wenn Hampeln als wichtigstes derartiges Moment das häufige Zusammentreffen von Atherom des Aortenanfangs mit der Klappensklerose hinstellt, so läßt er dabei einerseits die isolierte, von Erkrankungen des Aortenstammes unabhängige Klappensklerose außer acht,

über deren Häufigkeit allerdings die Ansichten der Autoren auseinandergehen, andererseits vernachlässigt er das Vorkommen von akuten entzündlichen Affektionen am Anfangsteil der Aorta bei gleichzeitiger Endocarditis, auf welche Jürgensen hingewiesen hat. Diese letzteren liefern aber bei längerem Bestehen Bilder, die ebenso wenig makroskopisch von der Arteriosklerose zu trennen sind, wie die Reste akuter Endocarditiden von der genuinen Klappensklerose. Die weiteren von Hampeln aufgestellten Unterscheidungsmerkmale reichen ebenfalls nicht zur Sicherstellung der Diagnose in allen Fällen aus. Wie Herrmann und Jürgensen gezeigt haben, verbindet sich der sklerotische Prozeß an den Aortenklappen gar nicht selten mit einer gleichartigen Erkrankung der Mitralklappen, namentlich des großen vorderen Segels, so daß auch der positive oder negative Befund an der Mitralis nicht, wie Hampeln will, einen Rückschluß auf die Natur der Aortenklappenerkrankung gestattet. Das Alter der erkrankten Individuen kann auch nicht differentialdiagnostisch verwertet werden, da ja gerade die Fälle zu Zweifeln Veranlassung geben, die dem mittleren Lebensalter, in welchem sowohl sklerotische wie entzündliche Prozesse an den Klappen sich finden, angehören; bei einem Herzfehler eines Kindes wird niemand über die Natur der Erkrankung im Zweifel sein. Und schließlich hat auch das Verhalten des Herzmuskels keine Beweiskraft in sich, weil bei der ohne gleichzeitiges Aortenatherom verlaufenden primären Klappensklerose die Kreislaufsverhältnisse keine andern sind, wie die bei den auf entzündlicher Basis entstandenen Herzfehlern.

Lassen sich also auch unter Heranziehung gewisser Nebenbefunde makroskopisch keine „greifbaren anatomischen Unterschiede in dem schließlichen Resultate in beiden Fällen“ (Orth) aufstellen, so führt unseres Erachtens doch in der Mehrzahl der Fälle die mikroskopische Untersuchung zur Sicherstellung der Diagnose. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen ergaben zunächst, daß man nicht nur zwei Grundprozesse bei der Differentialdiagnose in Erwägung zu ziehen hat, die akute Endocarditis und die schleichend sich entwickelnde Klappensklerose, sondern daß die letztere noch wieder zu trennen ist in zwei Prozesse, die nichts miteinander zu tun haben. Die

von uns beschriebene primär (d. h. ohne gleichzeitiges Atherom am Anfangsteil der Aorta) sich entwickelnde Sklerose der Aortenklappen ist völlig abzutrennen von dem Prozesse, der von den Autoren als Übergreifen des Aortenatheromes auf die Klappen mit folgender Sklerosierung derselben beschrieben worden ist. Die aus der mikroskopischen Untersuchung sich ergebenden Unterscheidungsmerkmale dieser drei Erkrankungen sind folgende:

Die primäre Klappensklerose hat, wie wir oben gesehen haben, ihren Ausgangspunkt in dem Ansatzrande der Klappen und breitet sich von hier aus auf die übrige Klappe aus; mithin ist sie als aufsteigende Sklerose zu bezeichnen. Dementsprechend finden sich die hochgradigsten Veränderungen in den unteren Abschnitten der Klappe. Außerdem stellt diese Form eine ausschließliche Erkrankung der inneren (dem Sinus Valsalvae zugekehrten) Schicht der Klappe dar, während die beiden anderen Schichten nur secundär in Mitleidenschaft gezogen werden. Anders die durch Übergreifen der Aortenerkrankung bedingte Sklerose der Klappe. Hierbei bleibt häufig der Ansatzrand der Klappen völlig intakt, während die höheren Partien und namentlich der Schließungsrand der Klappe hochgradige Verdickung, Schrumpfung, Kalkablagerung usw. zeigen. Der atheromatöse Prozeß der Aorta trifft eben zunächst die Anheftungsstelle der Klappen an der Aorta (sogen. Klappenkommissur) und dehnt sich von hier aus auf den Schließungsrand aus. Allmählich werden dann auch die mittleren und unteren Abschnitte der Klappen ergriffen; doch ist stets die größte Intensität des Prozesses am Schließungsrand. Die hierdurch erzeugte Sklerose der Klappen kann man füglich als absteigende bezeichnen. Mikroskopisch sind die Unterschiede, die sich in den Bildern der auf- und absteigenden Sklerose zeigen, eklatant. In Textfigur 3 ist ein Durchschnitt durch den Anfangsteil der Aorta und die hintere Klappe eines Falles abgebildet, bei dem ein Übergreifen der Aortensklerose auf die Klappen stattgefunden hatte. Man sieht die von Kalkherden und reichlichen Rundzellenanhäufungen durchsetzte Intimaverdickung weit in den Sinus Valsalvae hineinragend, aber vor dem Ansatzwinkel aufhörend. Da dieses letztere Verhalten in

allen Schnitten zu konstatieren war, so kann nicht vom untersten Ende der Intimaverdickungen aus der Prozeß sich auf die Klappe fortgesetzt haben. Dagegen sieht man auf Schnitten, die aus der Nähe derjenigen Stellen stammen, wo je zwei benachbarte Klappen zusammenstoßen, daß hier eine Kontinuität der Aorten- und Klappenveränderungen besteht. An diesen Stellen ist der sklerotische Prozeß bei weitem am stärk-



Fig. 3. Fig. 4.

sten. Von hier aus läßt er sich in der Schnittfolge auf den Schließungsrand der Klappe weiter verfolgen. Dieses Verhalten macht es erklärlich, daß in der Fig. 3 die Verdickung im obersten Teil der Klappe am hochgradigsten ist, während der Ansatzrand ungefähr die normale Breite zeigt. Ist dieses Dickenverhältnis der Klappe zum Ansatzrande schon sehr abweichend von dem bei der aufsteigenden Sklerose beschriebenen, so ergibt die Färbung auf elastische Fasern einen diametralen Gegensatz zwischen beiden Erkrankungen. In der Figur 3 ist durch ein tieferes Schwarz die aus der subendokardialen Schicht hervorgehende Hauptelastica der Klappe hervorgehoben. Man sieht nun sofort, daß die gesamte Verdickung nach außen von der elastischen Schicht der

Klappe gelagert ist, während bei der aufsteigenden Sklerose die elastische Lage, wie mehrfach hervorgehoben, die Kalkherde gegen das Ostium hin begrenzt (vgl. Textfig. 2). In diesem Falle von Übergreifen der Aortensklerose auf die Klappen hat sich also der sklerotische Prozeß der Klappe ausschließlich in der äußeren Schicht (und zwar in Ia und b, während c intakt geblieben ist) abgespielt, im Gegensatz zur primären Klappensklerose, wo stets die innere Schicht in erster Linie befallen ist.

So klar wie in diesem Falle liegen die Verhältnisse jedoch nicht immer. Das liegt zunächst daran, daß sich einerseits zur aufsteigenden Klappensklerose eine bis tief in die Sinus Valsalvae hineinreichende Aortensklerose hinzugesellen kann, woraus dann Bilder resultieren, wie Orth und Ribbert sie als „Übergreifen" des Prozesses beschrieben haben, und daß andererseits sich wohl auch auf- und absteigende Sklerose kombinieren können, wofür ich allerdings nur geringfügige Anhaltspunkte gefunden habe. Wenn es in diesen Fällen schwierig, ja bisweilen wohl unmöglich wird, zu entscheiden, was das Primäre gewesen ist, die aufsteigende Sklerose oder die durch das Übergreifen des atheromatösen Prozesses von der Aorta bedingte absteigende Sklerose, so kann man doch auch diese Fälle durch die mikroskopische Untersuchung trennen von den aus akuten entzündlichen Prozessen hervorgegangenen Veränderungen. Nur letzteres ist ja meist von praktischer Bedeutung.

Wie schon aus den makroskopischen Befunden hervorgeht, ist der Sitz der primären Veränderung bei der akuten Endocarditis stets die dem Blutstrome zugekehrte Seite der Klappe, und zwar werden an dieser die oberen Abschnitte, vor allem der Schließungsrand, bevorzugt aus Gründen, auf die von verschiedenen Autoren wiederholt hingewiesen worden ist. Entsprechend diesem Sitze der primären Affektion spielen sich auch die späteren Prozesse, die allmählich zu der makroskopischen Ähnlichkeit mit der Klappensklerose führen, in der Hauptsache in der dem Ostium zugekehrten Schicht (I) der Klappe ab. Die Textfigur 4 zeigt einen Durchschnitt durch die vordere rechte Aortenklappe einer 30jährigen Frau. Mehrfach rekurrierende Endocarditis aortica auf der Basis der Polyarthritis

hatte zur Stenose und Insuffizienz des linken arteriellen Ostium geführt. Durch reichliche Kalkablagerungen in den Klappen war ein Zustand geschaffen worden, dessen Entwicklung man ohne Kenntnis der Anamnese nicht hätte erkennen können. In der Abbildung geht wiederum aus dem Verlaufe der elastischen Lage klar hervor, daß die Verdickung im wesentlichen die äußere Schicht (Ia und b) der Klappe betrifft; die innere Schicht ist im Ansatzwinkel zwar auch erheblich verbreitert, zeigt aber in der Klappe selbst ein nicht von der Norm abweichendes Verhalten, so daß ein Vergleich der Textfiguren 2 und 4 die aus der verschiedenen Lokalisation sich ergebende prinzipielle Differenz beider Prozesse aufs deutlichste demonstriert.

Es ist selbstverständlich, daß die mikroskopische Untersuchung der drei in Frage stehenden Erkrankungsformen der Aortenklappen nicht immer so klare und eindeutige Resultate liefern, wie die in den Abbildungen wiedergegebenen. Wie oben bereits hervorgehoben, können sich die Bilder durch Kombinationen der Erkrankungen verwischen. Des weiteren kann die Unterscheidung der Klappenschichten dadurch sehr erschwert werden, daß die Elastica der Klappe, deren Verhalten wir ja differentialdiagnostisch vor allem in Anspruch genommen haben, selbst teilweise oder ganz zerstört wird. Bei Beschreibung des höchsten Stadiums der aufsteigenden Sklerose (S. 496 f.) gaben wir an, daß an einer Stelle die äußere elastische Lage bereits einen Defekt zeigte, der durch das Vordringen eines großen Verkalkungsherdes zustande gekommen war. Stellt man sich nun vor, daß derselbe Herd sich noch mehr vergrößert, die äußere Oberfläche durchbricht und so Veranlassung zu fibrinösen und später verkalkenden Auflagerungen auf der äußeren Klappenseite gibt, so können sicher auch ohne daß eine andere Erkrankung hinzukommt, Bilder entstehen, die über die primäre Lokalisation der Erkrankung keinerlei Aufschlüsse geben.

Uns kam es auch nicht so sehr darauf an, für alle Fälle gültige differentialdiagnostische Anhaltspunkte zu liefern, als vielmehr darzutun, daß sich aus der mikroskopischen Untersuchung doch „greifbare anatomische Unterschiede in dem schließlichen Resultate“ der an den Aortenklappen sich abspielenden verschiedenen Erkrankungsformen ergeben.

ererbte individuelle Disposition vorhanden ist, deren Mangel dem Einzelindividuum eine geringere Abnutzung seines Gefäßsystems und eine dadurch bedingte längere Lebensdauer zu garantieren scheint.

Literatur.

1. Veraguth, dieses Archiv Bd. 139, 1895.
2. Stöhr, Lehrbuch, 7. Aufl., 1896.
3. Tafel, Inaug.-Diss., Tübingen 1888.
4. Ribbert, dieses Archiv Bd. 147, 1897.
5. Ziegler, Lehrbuch, 8. Aufl., 1895.
6. Derselbe, Verhandl. des III. Kongresses f. inn. Med., Wiesbaden 1888.
7. Rohmer, dieses Arch. Bd. 166, 1901.
8. Orth, Lehrbuch, 1886 (83).
9. Virchow, Ges. Abhandlungen 1856.
10. Derselbe, Cellularpathologie, 4. Aufl., 1871.
11. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch, 3. Aufl. 1887.
12. Kaufmann, Lehrbuch, 1. Aufl., 1896.
13. Schmaus, Lehrbuch, 5. Aufl., 1899.
14. Ribbert, Lehrbuch, 1902.
15. Hampeln, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XI, 1886.
16. Rosenstein, Ziemßens Handbuch d. spez. Path. u. Ther., Bd. VI, 1876.
17. Keller, Inaug.-Diss., München 1892.
18. Ringe, Inaug.-Diss., München 1895.
19. Molenaar, Inaug.-Diss., München 1900.
20. Herrmann, Inaug.-Diss., Halle 1903.
21. Jürgensen, Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther., Bd. XV, 1, 1903.
22. Albrecht, Sitzungsber. d. ärztl. Vereins, München 1902.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

Die Text- wie die Tafelabbildungen sind mit dem Edingerschen Zeichenapparat entworfen bei einer Vergrößerung, die bei den Textfiguren etwa dreifach sein dürfte, bei den Tafelfiguren der Vergrößerung von Leitz' Obj. II bezw. V, Ocul. I entspricht. Erklärung der Textfiguren siehe im Text.

Fig. 1. Durchschnitt durch eine normale Klappe, oben ventriculare, unten arterielle Oberfläche. I äußere, II mittlere, III innere Schicht. Buchstabenerklärung vergleiche im Text. Leitz, Oc. I, Obj. 5.

Fig. 2. Anfangsstadium der Klappensklerose an der hinteren Aortenklappe von Fall 21. Leitz, Oc. 1, Obj. 2.

Fig. 3. Weiter fortgeschrittenes Stadium. Beginnende Verkalkung im Ansatzwinkel der hinteren Aortenklappe von Fall XXVII. Leitz, Oc. I, Obj. 2.

Fig. 4. Stärkere herdförmige Verkalkung im Ansatzwinkel, nekrotische Herde in der inneren Schicht der hinteren Aortenklappe von Fall XXVI. Leitz, Oc. I, Obj. 2.

Fig. 5. Hochgradige Verkalkungsherde in der hinteren Aortenklappe von Fall XXXIV. Leitz, Oc. I, Obj. 2.

XX.
Über einen neuen Befund bei Molluscum contagiosum.[1])

(Aus der Königl. Universitäts-Augenklinik zu Berlin).

Von

Dr. med. H. Herzog, Laboratoriumsassistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel XII).

Bekanntlich ist die als Epithelioma molluscum bezw. Molluscum contagiosum bezeichnete geschwulstartige Erkrankung der Haut gegenwärtig noch durchaus rätselhaft. Die Bedeutung der Inhaltselemente der Geschwulstzellen ist in gleichem Maße strittig, wie der Träger der klinisch wie experimentell nachgewiesenen und anerkannten Infektiosität bis zur Zeit unbekannt.

Wenn letztbezüglich nachfolgend ein neuer Befund von ophthalmologischer Seite mitgeteilt wird, so geschieht dies weniger aus dem Grunde, bezw. in der Annahme, daß bei den Ophthalmologen ein ernsteres Interesse an dieser Affektion vom Stand ihrer Disziplin als berechtigt oder geboten anzusehen wäre. Der Augenarzt kommt doch im großen und ganzen nur relativ selten dazu, eine — und dann für gewöhnlich nur beschränkte — Anzahl von Geschwulstknötchen an den Augenlidern zu beobachten, und ist in Prognose und Therapie nichts gegeben, was ein speziell oculistisch-klinisches Interesse wachrufen und unterhalten könnte.

Dagegen ist seit der ersten Entdeckung der eigentümlichen, schwer erklärlichen sog. Molluscumkörperchen die Aufmerksamkeit der Anatomen, wie der Bakteriologen und Dermatologen bezüglich dieser seltsamen Gebilde und ihres Ursprunges nie wieder erloschen. Hierzu kommt, daß für den Dermatologen das Epithelioma molluscum auch klinisch in vielen Fällen eine durchaus beachtenswerte Affection darstellt. Man findet gar nicht selten ausgedehnte Flächen ergriffen, so am Penis, am Scrotum, an den Labia majora; aber auch am Stamm, an den

[1]) Im Auszug vorgetragen in der Sitzung der ophthalmologischen Gesellschaft zu Berlin am 19. November 1903.

Extremitäten — hier vorwiegend an den Beugeseiten — im Gesicht, am Halse und am Nacken, höchst selten am behaarten Kopf; einzeln oder in größerer Zahl, disseminiert oder stellenweise dicht aneinandergedrängt, oder zu höckrigen, papillären mit dicker Kruste bedeckten Geschwülsten von Markstückgröße und darüber konglomeriert. Ja Kaposi (3) beobachtete einmal das Molluscum bei einem 6 Monate alten Kinde fast über den ganzen Körper verbreitet in Form dick inkrustierter, warzig-drüsiger, nässender und geschwüriger Plaques. Dieser Autor gibt auch an, daß man diese Gebilde in der Regel schon als fertige zu sehen bekommt und nur selten Gelegenheit hat, ihre allmähliche Entstehung aus kleinsten, roten Stippchen zu beobachten. Er hebt ausdrücklich hervor, daß sie sich häufiger bei Kindern, wie bei Erwachsenen finden, und daß Ekzem, Prurigo, starke Schweiße und Maceration ihre Entwicklung zu begünstigen scheinen. Unter solchen Verhältnissen haben Kaposi u. a. auch eine akute Entwicklung derselben über große Hautstrecken beobachtet. Es handelt sich demnach um eine vielgestaltige und gelegentlich auch ein durchaus ernstes Leiden darstellende Erkrankung. Ein in vieler Beziehung ähnliches Bild gewährt die zuerst von Bollinger genauer beschriebene Geflügelpockenerkrankung (4).

Angesichts aller dieser Umstände erscheinen mir die mikroskopischen Befunde — sowie die hieraus sich ergebenden Schlußfolgerungen — eines von mir beobachteten und nachstehend in seinen Einzelheiten beschriebenen Falles von besonderem und allgemeinerem Interesse.

Es handelte sich um den 3 Jahre alten Knaben Richard H., dessen Ernährungs- und Kräftezustand anscheinend durchaus normale Verhältnisse aufwies. Insbesondere zeichnete sich die Gesichtshaut durch eine lebhaft rote, sog. blühende Farbe aus (Neigung zum Schwitzen?). Ich selbst habe den Patienten nur einmal flüchtig in unserer Poliklinik gesehen, sodaß bezüglich des Allgemeinbefundes nähere Angaben von mir nicht gemacht werden können. Die erste Vorstellung war am 31. Juli 1903 erfolgt, und waren ihm damals zwei Molluscumgeschwülste von dem linken Oberlide in der Nähe des freien Lidrandes entfernt. Bei der zweiten Vorstellung am 28. September handelte

es sich um ein umfangreiches Recidiv, indem nicht nur an der Haut beider Lider des linken Auges, sondern auch auf der linken Stirnhälfte und auf der Oberlippe eine größere Anzahl von Epitheliomen nachzuweisen war. Im ganzen wurden 13 Tumoren entfernt.[1]) Hiervon wurden 3 frisch mit dem Gefriermikrotom zerlegt, 3 weitere in Celloidin eingebettet, die übrigen 7 nach Fixation in Alkoh. absol. in Paraffinserien zerlegt.

Der allgemeine grob-anatomische Bau einer Molluscumgeschwulst ist bekannt, und ist den bekannten Beschreibungen von Bildern, wie man sie mit Osmierung, Sudanfärbung, Färbung mit Haematoxylin-Eosin erhält, nichts hinzuzufügen. Nur möchte ich erwähnen, daß es im allgemeinen ein Irrtum ist, wenn man glaubt, daß alle Läppchen der Geschwulst stets nur einer einzigen Einstülpung ihre Entstehung verdanken. Wie Fig. 1 zeigt, beteiligen sich hier drei nebeneinander liegende Einstülpungen mit ihren Ramifikationen an dem Aufbau eines Geschwulstkörpers.

Das interlobuläre Bindegewebe ist stets von lockerer, zarter Beschaffenheit in retikulärer Anordnung, wie etwa im Irisstroma. Wenn man irgendwo eine festere, aus dichtgedrängten und langgestreckten Zellen mit spindelförmigen Kernen versehene Kapsel vor sich zu haben glaubt, so handelt es sich in allen unkomplizierten Fällen stets um einen Irrtum, bedingt dadurch, daß die Zellzüge eines Läppchens sich um ein zweites Läppchen herumschieben und nun beim weiteren Wachstum des letzteren komprimiert werden.

Was nun den feineren Bau der einzelnen Komponenten des Epithelioms anlangt, so bin ich, um vielleicht mit Hülfe subtilerer Färbemethoden zu einem näheren Aufschluß bezw. Fortschritt in der Erkenntnis der einzelnen Elemente zu gelangen, derart vorgegangen, daß ich zu der Färbung der feinen Paraffinschnitte die Methylenblaueosinmischung verwandte, wie sie A. Plehn zur Färbung der Malariaparasiten angegeben hat. Dank der besonderen qualitativen und quantitativen Zusammen-

[1]) Herrn Kollegen Hethey bin ich für die die Zwecke der Untersuchung sorgfältigst berücksichtigende Ausführung der Exstirpation zu Dank verbunden.

setzung des Gemisches, in welchem sich die Farbstoffe im Zustande der Schwebefällung befinden, gelingt hiermit eine außerordentlich exakte, elektive Färbung der chemisch differenten Zellsubstanzen.

Gerade die hiermit erzielten außerordentlich scharfen, farbigen Bilder haben mich jedoch zu der Auffassung geführt, daß im ganzen Molluscumtumor, soweit sich aus Alkoholpräparaten überhaupt ein Schluß ziehen läßt, nicht ein einziges Element vorhanden ist, das auch nur halbwegs mit Sicherheit als ein selbständiges, spezifisch organisiertes, regelmäßig in bestimmten Entwicklungsstadien anzutreffendes und zur Klasse der Amöben oder der Coccidien oder der Sporozoen zu rechnendes Gebilde anzusehen ist. Es läßt sich vielmehr kontinuierlich der Verlauf der Degeneration der intraacinären Epithelien von den normalen Basalzellen bis zum fertigen Molluscumkörperchen von Stufe zu Stufe verfolgen, ohne daß auf einer derselben sich irgend ein Körper findet, der als Gebilde vorgenannter Art, sei es als Spore oder als im Jugendstadium befindliches oder als ausgewachsenes und encystiertes niederes Lebewesen zu deuten wäre.

Verfolgen wir den Degenerationsprozeß von seinen Anfängen her, so sehen wir zunächst, daß sich bei der genannten Färbung sowohl das Kernchromatin, wie das protoplasmatische Gerüstwerk der basalen, zahlreiche Mitosen aufweisenden Epithelzellen eines Geschwulstläppchens ausschließlich mit der Methylenblaukomponente des Gemisches färben.

Hierauf folgt — nach dem Mittelpunkt der Geschwulst zu — eine Schicht, in welcher die Stachelzellen enorm aufgequollen sind (Acanthose). Hieran schließt sich lumenwärts eine Schicht, in der sich ganz bedeutende Umwälzungen vollziehen:

1. Zwischen die feinen Bälkchen des protoplasmatischen (schwammartigen) Gerüstwerkes wird ein neuer, exquisit sich mit Eosin färbender Stoff eingelagert, der sich bei starker Vergrößerung als aus zunächst nur ganz locker zusammengeballten, rosa gefärbten, äußerst feinen Körnchen und Kügelchen zusammengesetzt erweist (Fig. 2, bei a).

2. Das ursprüngliche protoplasmatische, sich nach wie vor intensiv mit Methylenblau färbende Gerüst verliert seine fein-

maschige Beschaffenheit, indem es von der eingelagerten, acidophilen Substanz zu einem dickfädigen, mit knotenartigen Anschwellungen — die auf Querschnitten als Körnchen imponieren können — versehenen Gerüst zusammen- bezw. auseinandergedrängt wird (Fig. 2 bei b).

Es handelt sich also um eine physikalische und chemische Dekomposition des Zellprotoplasma.

Fast könnte man versucht sein, die Bestandteile bezw. Reste des ursprünglichen, protoplasmatischen Gerüstes als Keratohyalin anzusehen. Die genauere Untersuchung ergibt jedoch:

a) daß es sich nicht um einzelne Körnchen, sondern um knotige Verdickungen eines fädigen Gerüstes handelt, womit allerdings stellenweise die Aufhebung des Zusammenhanges nicht ausgeschlossen ist,

b) daß sich kontinuierlich Übergänge von diesem dickfädigen Gerüst zu dem feinen Gespinnst des protoplasmatischen Gerüstes der Basalzellen feststellen lassen,

c) daß sich echtes Keratohyalin mit dem Plehnschen Gemisch überhaupt nicht blau färbt, sondern bei der Färbung hiermit einen bei der Zusammensetzung desselben ganz auffallenden braunroten (kombinierte Farbwirkung beider Komponenten) Farbenton annimmt. Der Unterschied läßt sich sehr deutlich konstatieren, indem nämlich zwischen den aufgequollenen und in der Degeneration begriffenen Zellen dieser Schicht stets noch andere Stachelzellen zu finden sind, welche an der Aufquellung und Degeneration nicht teilgenommen haben, stark eckig zusammengedrückt sind und in jeder Beziehung normale Keratohyalinbildung erkennen lassen. Das hier anzutreffende Keratohyalin stimmt in jeder Beziehung mit dem Keratohyalin der Körnerschicht der Oberhaut überein und färbt sich wie dieses in der auffälligen rotbraunen Nuance (Fig. 2 bei c).

3. In beschränktem Maße findet sich hier und da auch in der Substanz des Kerns die gleiche physikalische und chemische Dekomposition, wie im Zellprotoplasma (Fig. 2 bei d), während in anderen Fällen, besonders wo der Kern durch die aufgequollene, aufgelockerte (zertrümmerte) und chemisch alterierte Masse des Zellprotoplasma an den Rand der Zelle gedrängt ist, das sich nach wie vor inten-

siv mit Methylenblau färbende Kernchromatingerüst verdichtet, pyknotisiert bezw. homogenisiert wird (Fig. 2 bei c).

Noch weiter nach dem Lumen zu sind die im vorigen Stadium (cf. oben ad 1) locker zusammengehäuften rosa Kügelchen und Tröpfchen (Fig. 2, a) zu mehr kompakten, aber immer noch fein granulierten Massen zusammengeballt — wie lockerer, frisch gefallener Schnee zu einem festen Schneeballen —, während gleichzeitig hier und da im Zelleib Vakuolen auftreten.

Die hierauf folgende Stufe der Degeneration kennzeichnet sich durch die Umwandlung der körnigen, acidophilen Ballen in homogene, hyaline Substanz (mit Wasser durchtränkter und zu einer homogenen Eismasse gefrorner Schneeballen). — Die Umwandlung beginnt in der Regel an einer Seite, sodaß hier bereits fertiges Hyalin vorliegt, während der Rest noch aus granulierter Ballenmasse besteht. Indem nun durch die durchscheinend gewordene hyaline Substanz die darin eingeschlossenen blauen, dicken Fäden des ursprünglichen protoplasmatischen Gerüstes hindurchschimmern, erhält das Ganze eine verwaschene, je nach der Einstellungsebene wechselnde, blaurote Mischfarbe mit mattem, wachsartigem Glanz.

Neben diesen Vorgängen im Innern der Zelle hat sich mittlerweile an ihrer Peripherie die Umwandlung des Protoplasma in Hornsubstanz bezw. in eine hieraus bestehende (Horn-)Membran vollzogen. Mit ihrer Fertigstellung ist auch die Ausbildung des definitiven Molluscumkörperchens zum Abschluß gelangt.

Dasselbe besteht, wie noch einmal zusammenfassend gesagt sein mag:

1. aus der Hornmembran,

2. aus dem zuerst physikalisch und chemisch entmischten und dann hyalin gewordenen Zellprotoplasma,

3. aus dem in verschiedenem Grade verlagerten Kern, der entweder ebenfalls hyalin degeneriert ist, oder aus zwar noch basophiler, aber mehr oder weniger pyknotischer Chromatinsubstanz besteht.

Die nur lose zusammengefügten fertigen Molluscumkörperchen werden von den vom Grunde nachdrängenden Zellen nach dem Lumen abgestoßen und gehen, indem es hierbei zum

Einreißen ihrer dünnen, wabenartig zusammenhängenden Hornmembranen kommt, ihrer Hornhülle in einer Anzahl von Fällen verlustig.

Der Hohlraum bezw. Ausführungsgang des Epithelioms ist demgemäß ausgefüllt

1. von leer gewordenen Hornmembranen,
2. von freien Molluscumkörperchen,
3. von Molluscumkörperchen, die von einer mehr oder weniger schlaffen Hornhülle noch umschlossen sind, welch letztere mit den übrigen Hornmembranen in Zusammenhang steht.
4. Als neues Element finden sich ferner hier — wie in den angrenzenden Schichten, in denen hornige Zellmembranen nachzuweisen sind — regelmäßig kleine kreisrunde, ovale oder unregelmäßig geformte, stark lichtbrechende Körperchen, die sich mit dem Plehnschen Gemisch gar nicht färben und ihre Gegenwart in hiermit gefärbten Präparaten nur durch ihren starken Glanz verraten. — Die Gramsche Färbung nehmen dieselben nur in geringem Grade und nicht überall an. Trotzdem möchte ich diese Körnchen zum Teil mit den Ernstschen Keratingranula identifizieren. Daß es sich um Lücken zwischen dem Rauschschen Stachelpanzer der Hornmembranen handelt, muß ich entschieden in Abrede stellen, da ich diese Körnchen bestimmt auch freiliegend angetroffen habe. Kromayers Einwand gegen die Existenz von Keratingranula und Behauptung, daß es sich um durch die Alkoholfixation erzeugte Gerinnungsprodukte handelt, ändert nichts an der Tatsache ihres hierbei zu beobachtenden, positiven Vorkommens ausschließlich in der Hornschicht. Möglicherweise handelt es sich entsprechend der geringen Färbungsfähigkeit mit wässrigen Lösungen um fetthaltige Substanzen, doch kann ich hierüber nichts bestimmtes aussagen.

Die Verhornungsvorgänge im Epithelioma molluscum unterscheiden sich von der normalen Verhornung im Stratum corneum der Oberhaut durch folgende Momente:

1. starke Aufquellung der Stachelzellen (Akanthose),
2. Ausbleiben der Keratohyalinbildung in den aufgequollenen Zellen,
3. Erhaltenbleiben des Kernes.

Die ad 2 und 3 genannten Momente nähern den Vorgang demjenigen der sog. Parakeratose der Oberhaut.

4. Hyaline Umwandlung des Zellprotoplasmas an Stelle des auf der Oberhaut mehr oder weniger vollständigen Schwundes desselben.

Dagegen gehört der der hyalinen Umwandlung vorangehende Zerfall (Auftreten von Körnchen und Kügelchen mit Deformation des Gerüstes) und die besondere chemische Affinität der in den degenerierenden Zellen der Molluscumgeschwulst zu beobachtenden feinkörnigen Substanz zu den Vorkommnissen auch der normalen Verhornung, bei welcher sich die gleichen Vorgänge im Stratum lucidum bezw. in den basalen Hornschichten der Oberhaut vollziehen. —

Diese Schilderung entspricht dem Befunde, wie er regelmäßig an meinen Präparaten festgestellt werden konnte, und ist obige Detaillierung mit Rücksicht auf die Konfrontierung mit weiteren neuen Befunden nicht zu umgehen gewesen. —

Betrachten wir nun zunächst die Ansichten, die von den verschiedenen Untersuchern über die Natur und die Bedeutung der einzelnen Elemente der Molluscumgeschwulst zum Ausdruck gebracht sind, so hat bekanntlich zuerst Bollinger (3) die Molluscumkörperchen als eingewanderte Gregarinen erklärt. Hierauf ist nur zu erwidern, daß Gregarinen wohl bei Regenwürmern und Kerftieren, aber noch niemals bei Wirbeltieren gefunden sind. Daß es sich überhaupt bei den Molluscumkörperchen selbst in keinem Falle um lebende Zellorganismen handeln kann, beweist — von dem mikroskopischen, oben eingehend beschriebenen Bilde ganz abgesehen — der bereits von Tommasoli und Török (5) festgestellte Umstand, daß dieselben gegenüber starken Mineralsäuren, Alkalien, Verdauung und Maceration außerordentlich resistent sind.

Derartige Hyalinbildung in Epithelzellen ist überhaupt etwas durchaus Gewöhnliches. Ein gleichartiges Paradigma der hyalinen Degeneration ist auf den Fig. 3 und 4, Tf. XII abgebildet. Dieselben stellen Längsschnitte durch das Augenbrauenhaar eines an Psoriasis erkrankten Patienten dar — dessen Überweisung ich der Güte des Herrn Prof. Dr. Lesser hierselbst verdanke. — Es handelt sich hier, von anderen Befunden ab-

gesehen, um eine hyaline Degeneration der Markraumepithelien. Man findet dementsprechend hier im Haarmark Elemente von der absolut identischen Beschaffenheit, wie sie den Molluscumkörperchen zukommt. Ja, es finden sich sogar genau wie bei der Molluscumgeschwulst dieselben Vorstufen der hyalinen Degeneration im Haarmark des Psoriatikers. Fig. 3, Tf. XII zeigt das Auftreten einer gekörnten, aus Tröpfchen und Kügelchen zusammengeballten acidophilen Substanz im Cytoplasma (bei a). Die gleiche Veränderung zeigen manche Kerne (bei b). Daneben finden sich pyknotische, bezw. homogenisierte Kerne und zwar a) basophile, in einer Kernhöhle liegend (bei c), b) acidophile, aus fertigem Hyalin bestehende Kerne, bei d) (hyalinisierte, saure Kerne). Letztere finden sich bekanntlich auch im normalen Haarmark, hier ist jedoch (im Einklang mit einer stärkeren Flüssigkeitsdurchtränkung des ganzen Haarwurzelabschnittes) eine auffällige Vermehrung derselben zu konstatieren. — Fig. 4, Tf. XII zeigt die Markraumepithelien im Stadium definitiver hyaliner Entartung. Wir sehen hier (bei a) das Cytoplasma in eine mattglänzende (opaleszierende) Masse von bläulichroter, verwaschener Farbe umgewandelt, und durch dieselbe die hyalinen, sauren Kerne hindurchschimmern. An anderen Stellen ist das Cytoplasma (durch Colliquation?) geschwunden, und finden wir in dem von der ursprünglichen Haarmarkzelle erfüllten Raum nur noch die bereits mehrfach erwähnten, homogenen, sich diffus acidophil färbenden Kerne (bei b). Bei c normale Kerne. Statt des Plehnschen Gemisches ist hier ein Farbgemisch von Methylenblau mit Karbolfuchsin (modifiz. nach Pick-Jakobsohn) gewählt, wodurch geringe, jedoch unwesentliche Differenzen in der Nüancierung bedingt sind.

Es ist wohl kaum etwas vorhanden, was einen deutlicheren Aufschluß über die eigentliche Natur und Bedeutung der Elemente und Gebilde einer Molluscumgeschwulst zu liefern imstande wäre, wie der hier zum erstenmal erbrachte Nachweis, daß die genau gleichen Gebilde in allen Phasen ihrer Entwicklung auch hier im Haarmark, also an einer Stelle, die mit den Läppchen eines Molluscums nur die Zusammensetzung aus Epithelien gemein hat, vorkommen. —

Nun hat aber bekanntlich Neißer (6) den ganz der Situation angemessenen Satz aufgestellt, daß allerdings in den Molluscumkörperchen die hypothetischen Parasiten bereits tatsächlich abgestorben sind, daß dagegen die eigentlichen, lebenden Parasiten mehr nach der Peripherie in der Übergangszone zu den noch normalen Basalzellen anzutreffen sind. Neißer stützt seine Behauptung auf die Resultate der Färbung mit gewissen OsO_4-Gemischen, indem er in den aufgequollenen Stachelzellen zuerst sehr kleine, mit einem in der Osmiumsäure-Palladiumlösung schwarzgefärbten Korn versehene Elemente beobachtete, die weiterhin die ganze Zelle ausfüllen und schließlich homogenisiert werden.

Nun, demgegenüber ist wohl nur daran zu erinnern, daß man mit Osmiumtetroxyd wohl Fett, Myelin, und ähnliches, wohl aber nichts, was die hier in Betracht kommende Existenz eines Kernes beweist, nachweisen kann und muß ich mich diesbezüglich den Ausführungen von Kruse (7) durchaus anschließen. — Ein Kern ist auch mit keinerlei Kerntinktionsmitteln in den oben beschriebenen rosa Körnchen, die, wie bemerkt, auch in den Haarmarkepithelien anzutreffen sind, darstellbar. Es ist auch absolut unangängig, diese Tröpfchen und kleinen Kugeln als selbständige, in ihrer Organisation zum Abschluß gelangte Organismen anzusehen. Es fehlt jeder charakteristische Turnus von Entwicklungsphasen, jede typische, mit einer gewissen Regelmäßigkeit anzutreffende Form, die Tröpfchen sind bald groß, bald zu feinsten Partikeln wie zerstäubt, es ist mit einem Wort auch in der Zone beginnender Degeneration der Stachelzellen nichts vorhanden, was der für jedes selbständige Lebewesen in jedem Fall spezifischen und für dasselbe charakteristischen Erscheinungsweise entspricht.

Die Osmiumsäurereaktion ist ferner auch auf andere Weise zu erklären:

Das Keratohyalin der Oberhaut verliert bekanntlich im Stratum lucidum seine Färbbarkeit mit Kernfarben: es geht hierselbst in Tropfen von der Konsistenz eines fetten Öles (Keratoeleïdin) über und ist schließlich als fettartige Substanz (Pareleïdin) diffus dem protoplasmatischen Rest der Hornzelle beigemengt, so daß sich das Stratum corneum mit OsO_4 bekannt-

lich mehr weniger schwarz färbt. Dieses definitive, fettartige Endprodukt ist, wenn auch in geringerer Menge, auch dann nachzuweisen, wenn, wie bei der Parakeratose, seine mikroskopisch distinkt sichtbare Vorstufe, das Keratohyalin, fehlt (vgl. Unna (8), S. 202—203). Ebenso ist bei den degenerierenden Zellen der Molluscumgeschwulst anzunehmen, auch wenn in ihnen als solches nachweisbares Keratohyalin fehlt — wie in jeder abnorm durchfeuchteten Stachelzelle —, gleichwohl, ebenso wie bei der Parakeratose, in ihnen eine fettartige Substanz gebildet wird, auf deren Gegenwart der positive Ausfall der OsO_4-Reaktion zurückzuführen ist.

Es ist also unter den bisher beschriebenen Elementen nicht ein einziges als Träger der Infektion anzuerkennen.

Andererseits ist aber die Übertragbarkeit, die Möglichkeit der Überimpfung positiv bewiesen. Wir sehen die natürliche Überimpfung sich an den Lidrändern vollziehen. Retzius, Vidal, Haab, Pick (9) und Nobl haben methodisch in durchaus einwandsfreier Weise die Übertragbarkeit durch Impfversuche bewiesen. — Wir stehen hier also vor einem Dilemma. —

Es war daher für mich von einem gewissen Interesse, als ich bei der histologischen Durcharbeitung des erwähnten Falles nach zwei Richtungen hin auf einen neuen Befund stieß.

1. Es handelt sich bei dem Molluscum contagiosum durchaus nicht nur um Wucherungs- bezw. entsprechende Degenerationsprozesse des Epithels.

Es finden sich nämlich auf der die Geschwulst überziehenden Oberhaut zunächst eine ganze Zell von Veränderungen, die zwar unbedeutend und wenig auffallend sind, die Grenzen des Normalen jedoch bereits entschieden überschreiten. Es handelt sich diesbezüglich besonders um hier und da anzutreffende, flache Abhebungen der Hornschicht von der Schleimschicht durch ein zwischen beide eingelagertes, feinkörniges, zellfreies Exsudat, stellenweise um typische Vesikelbildungen. Auf diese Befunde möchte ich jedoch keinen wesentlichen Wert legen, da die Möglichkeit des Vorliegens von Zufälligkeiten, insbesondere von traumatischen Momenten bei dem Evidement nicht ausgeschlossen ist.

Um so größere Wichtigkeit möchte ich dagegen dem Um-

stande beilegen, daß ich in einem Fall im Ausführungsgang des Tumors eine typische Impetigopustel nachweisen konnte (Fig. 5 bei a, Tf. XII). Wie Fig. 5 zeigt, handelt es sich um eine zweifellose leukocytoseröse Exsudation (bei b) innerhalb der spongiotisch gelockerten Stachelschicht an und in der Mündung des Ausführungsganges. — Das Molluscum contagiosum verbindet sich also mit den Efflorescenzen des Ekzems, was ja allerdings schon aus der Beschreibung des klinischen Bildes (cf. oben), wie es z. B. von Kaposi gegeben ist, herauszulesen war.

2. Zeigte sich wie in 4 von 7 untersuchten, von verschiedenen Stellen entnommenen Molluscumgeschwülstchen der Ausführungsgang bis in die Tiefe desselben massenhaft mit Mikroorganismen von dem Habitus der Staphylokokken erfüllt (Fig. 6 bei a, Tf. XII).

Es handelt sich weniger um ausgesprochene Kolonien, wie um feine Züge zwischen den Hornmembranen des centralen Lumens und des Ausführungsganges.

Ich muß nun offen bekennen, daß dieser Befund bezüglich seiner Deutung zunächst mich einigermaßen verlegen machte. Liegt es doch außerordentlich nahe, daß es sich um als Nekrophagen funktionierende Hautsaprophyten handelt, und ist man ja auch sonst gewohnt, Kokken vom Typus der Staphylokokken als unschuldige, ubiquitäre Bewohner der Oberhaut anzusehen. — wenngleich eine derartige Anschauung schon angesichts der Rolle der Staphylokokken bei der Furunkulose wesentlich modifiziert werden muß. —

Diesbezüglich ist nun zu sagen:

1. Eine genauere Untersuchung zeigt, daß die Kokken in sämtlichen Fällen nur innerhalb des Lumens und des Ausführungsganges, sowie in der unmittelbaren Umgebung seiner Mündung, dagegen äußerst spärlich oder gar nicht auf der übrigen Oberhaut der Geschwülste anzutreffen sind.

2. Selbst zugeben, daß die Mikrokokken nur zufällig in den Hohlraum der Geschwulst hineingeschwemmt sind — und nicht bereits primär auf der Oberhaut an der Stelle der Erkrankung angesiedelt gewesen sind — und nun unter dem Einfluß der hier vorgefundenen, günstigeren — wie ohne

weiteres ersichtlich — Entwicklungsbedingungen massenhaft zur Proliferation gelangt sind, so folgt daraus absolut noch lange nicht, daß dieser Umstand als ein für das weitere Verhalten der Geschwulst gleichgültiges und irrelevantes Moment anzusehen ist.

Es sind uns vielmehr Grundlagen zu einer wesentlich anderen Auffassung gegeben, die geschaffen zu haben das große Verdienst von Unna (10) ist. Beziehen sich Unnas hier in Betracht kommende Lehren auch nur auf die Pathogenese des Oberhautekzems, so erweist sich das denselben zugrunde liegende Prinzip schon jetzt als ein äußerst fruchtbares, indem es sich hier — wie es den Anschein hat — in seinen Konsequenzen als auf ein ganz neues, vorläufig noch gar nicht abgrenzbares Gebiet übertragungsfähig erweist.

Zur näheren Begründung sei es mir gestattet, hier kurz auf die gegenüberstehenden Theorien betreffend die Pathogenese des Ekzems einzugehen:

Nach der alten Hebra-Kaposischen Lehre wird der Typus des Ekzems durch das Symptomenbild der artefiziellen Terpentin- oder Crotonöldermatitis repräsentiert. Unna dagegen scheidet die artefiziellen Dermatitiden aus der Klasse der Ekzeme aus und führt den Formenkreis und den Verlauf der Ekzemefflorescenzen auf die Wirkung von in den Hornschichten angesiedelten bakteriellen Ekzemerregern[11] zurück. Durch die von den letzteren gelieferten und resorbierten Toxine wird eine — zunächst und in der Hauptsache auf die Oberhaut beschränkte — parenchymatöse Entzündung hervorgerufen, welche mit einfacher Serotaxis und hierdurch bedingter reichlicherer Zufuhr von Ernährungsflüssigkeit einhergehend — sich initial nach Art eines nutritiven bezw. vegetativen Reizes als Wucherung und Vergrößerung der Elemente der Stachelschicht äußert. Das Wesentliche ist also hier die auf den Untersuchungsresultaten von Leber und Pfeffer basierte Stabilierung des Begriffes der parenchymatösen Entzündung. Bei der zurzeit noch gar nicht absehbaren Bedeutung der Leberschen Schlußfolgerungen betreffend das Wesen der entzündlichen Gewebsproliferation, welche im Einklang mit den von jeher von R. Virchow vertretenen Anschauungen das Gebiet der entzündlichen Veränderungen in vorläufig noch gar nicht ermeßbarem Grade erweitern, erscheint es nicht überflüssig, hier Leber selbst zu zitieren (12, S. 502): „Aus den oben angeführten Beobachtungen scheint mir aber unzweifelhaft (!) hervorzugehen, daß chemische Entzündungsreize, auch ohne daß es zur Entstehung von Gewebsnekrose kommt, Zellproliferation hervorrufen können. Ich kann in dieser Hinsicht nicht mit Cohnheim und Weigert übereinstimmen, welche der Proliferation der Gewebszellen eine lediglich regene-

rative Bedeutung zuschreiben, und schließe mich vielmehr der Ansicht derjenigen Forscher an, welche, wie Baumgarten und Grawitz, die entzündliche Gewebsproliferation, in Übereinstimmung mit Virchows Theorie, auf eine Wirkung des Entzündungsreizes zurückführen." —

Bei höheren Graden der Entzündung kommt es durch Ansammlung von Serum auch in den Interzellularräumen zu einer Lockerung bezw. Aufhebung des Zusammenhanges der Stachelzellen (Spongiose), ein Zustand, der bei weiterer Zunahme der entzündlichen Exsudatflüssigkeit und deren Aufstauung an der Hornschicht zur Bläschenbildung (Vesikulation) führt; nur ausnahmsweise spez. bei Hinzutritt äußerer, artefizieller Reize kommt es auch zu einer Leukocytotaxis (leukocytoseröses Exsudat, Impetigobläschen des Ekzems). Die Veränderungen in der Stachelschicht induzieren eine Modifikation des Verhornungsvorganges — Schuppenbildung —, charakterisiert durch das Fehlen des Keratohyalins in der Körnerschicht, Erhaltenbleiben der Kerne in der Hornschicht = Parakeratose.

Bei sämtlichen bisher genannten Efflorescenzen, deren Entstehung auf der durch die produzierten Toxinen vermittelten Fernwirkung von in den Hornschichten angesiedelten Ekzemerregern beruht, bleibt die Stachelschicht keimfrei. Erst durch ein Einreißen und Schrundenbildung in den Oberhautschichten kommt es zur Infektion, zu dem sog. Impfbläschen des Ekzems. — Der Ansicht, daß die Entstehung gewisser Ekzemformen auf den Einfluß von Staphylokokkentoxinen zurückzuführen ist, ist auch bereits von v. Michel in der neuen Auflage seines Leitfadens [13] Ausdruck gegeben. — Dagegen spielen die sonst angeführten Momente, wie ein gewisser konstitutioneller Habitus der Haut, ferner Dermatosen, erzeugt durch chemische, mechanische oder thermische Einflüsse, nur die Rolle prädisponierender Momente, bezw. präekzematöse Dermatosen, welche die Ansiedelung und Proliferation der Ekzemerreger ermöglichen. —

Es ist hier nicht der Ort, auf eine nähere Spezialisierung der Unnaschen Ekzemlehren einzugehen.

Läßt sich jedoch das fundamentale Prinzip derselben, daß nämlich die Ansiedlung gewisser Kokken schon in der Hornschicht genügt, um alsdann durch Toxinwirkung — im Einklang mit den oben zitierten Thesen Lebers — eine entzündliche Gewebsproliferation in den mit den Toxinlösungen sich imbibierenden tieferen Schichten auszulösen, aufrecht erhalten — und Unna [11] ist uns auch die experimentelle Beweisführung hierfür nicht schuldig geblieben —, so ergibt sich daraus die m. E. stringente Schlußfolgerung, daß wir an der Hand dieses Prinzips auch in unserem Falle eine Kausalitätsbeziehung zwischen der von mir nachgewiesenen Ansiedlung

und Wucherung[1]) von Staphylokokken in den die zelligen Elemente der Molluskumgeschwulst nach außen hin abschließenden Hornmembranen und dem Wucherungsprozeß in den basalen Epithelschichten anzunehmen berechtigt sind.

Unnas Prinzip, auf meine Befunde angewandt bezw. ausgedehnt, würde uns somit den Schlüssel zum Verständnis der Entstehung der Molluscumgeschwulst liefern.

Eine derartige Kombination erscheint umsomehr begründet, als 1. andere parasitäre Faktoren nach meiner Auffassung, wie oben des näheren ausgeführt ist, ausgeschlossen werden können; 2. festgestellt werden konnte, daß bei dem Molluscum der pathologische Prozeß auf die entzündliche Gewebsproliferation — mit konsekutiver Degeneration, s. w. u. — keineswegs beschränkt ist, sondern gelegentlich stellenweise zu dem Höhetypus einer impetiginösen Ekzemefflorescenz ansteigt.

Der pathologische Prozeß würde sich hiernach von den gewöhnlichen Ekzemefflorescenzen dadurch unterscheiden, daß hier die „parenchymatöse" Entzündung nur in der Form einer exzessiven Acanthose zum Ausdruck kommt und sich hierauf beschränkt.

Daß die Acanthose hier nicht zur Papillombildung, sondern vielmehr zur Einstülpung führt, ist nicht schwer zu erklären, wenn man annimmt, daß gleichzeitig das Stratum corneum unnachgibig ist. Daß in einer solchen Vorstellung nichts abnormes liegt, beweist auf das eklatanteste der Umstand, daß es bei den Ekzemen der Kopfhaut der Kinder zu Epitheleinsenkungen kommt, die sogar zur Anlage neuer Haarkeime

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Die mikroskopische Untersuchung von drei weiteren Fällen (1. Erna R., überwiesen durch Herrn Dr. E. Oppenheimer hierselbst; 2. Gertrud M., Fall aus unserer Poliklinik, bemerkenswert durch die Übertragung von seiten der Mutter auf ihr sechs Wochen altes Kind; 3. Molluscumgeschwulst von der Lidhaut, von Herrn Dr. Kowalowski zur Verfügung gestelltes Präparat) ergab ausnahmslos den gleichen Befund. Die angestellten Impfversuche sind bisher ergebnislos verlaufen, da es nicht gelang, die aus dem ersten Fall kultivierten, die Gelatine nicht verflüssigenden Kokken auch selbst auf empfindlichen Nährböden (Blutagar) weiter zu züchten, bezw. die im Anfang für das Huhn festgestellten (beim Einreiben in die Lidhaut) pathogenen Eigenschaften kulturell zu konservieren.

Veranlassung geben — das Gleiche wird nach Rählmann[14] bei den Entzündungen des Intermarginalsaumes der Augenlidränder, z. B. bei dem Trachom beobachtet —, so daß es lediglich hierauf zurückzuführen ist, daß die chronischen Kopfekzeme der Kinder niemals zum Haarschwund, zur Alopecie, führen, im Gegensatz zu Ekzemen der Kopfhaut Erwachsener[10].

Auf der Basis derartiger Anschauungen hätten wir in unserer Geschwulst ein für gewöhnlich (cf. w. u.) gutartiges Acanthoma (Ausspitz) staphylogenes vor uns: gutartig, von allem anderen abgesehen, deshalb, weil das gewucherte Epithel noch die Eigenschaften seiner Herkunft konserviert und dementsprechend sich auch zur Verhornung anschickt. —

Daß letztere in modifizierter Weise verläuft, kann verschiedene Gründe haben:

1. in einer mangelhaften Ernährung, als Reaktion auf den Exzeß in der Proliferation, ebenso wie wir es bei den malignen Epitheliomen beobachten;
2. in der Wirkung der Toxine;
3. in dem Einfluß des Fehlens der Vertrocknung;
4. in dem Fehlen der Oberflächenspannung;

Daß der geschilderte Mikrokokkenbefund nicht auch in den übrigen drei Fällen erhoben werden konnte, kann ebenfalls verschiedene Ursachen haben; 1. darin, daß die Staphylokokken mechanisch von den zur Abstoßung gelangenden Molluscumkörpern mitgenommen und nach außen befördert werden: es liegt hierin die Möglichkeit einer Selbstheilung, wie sie bei dem Molluscum contagiosum tatsächlich vorkommt[3]. Ebenso ist bei den sog. Geflügelpocken Selbstheilung beobachtet[4]. 2. Wenn wir uns vorstellen, daß die Hornschicht der Fläche nach mit Toxinlösungen durchtränkt ist, so ist es zur Entstehung der Acanthose an einer circumscripten Stelle gar nicht erforderlich, daß auf der entsprehenden Stelle in der Hornschicht jedesmal auch Staphylokokkenherde angesiedelt sind, und dürfte hierfür schon eine durch zufällige Momente an circumscripter Stelle bedingte Stauung bezw. Anhäufung der Toxine ausreichen. Immerhin möchte ich dieses Moment erst an letzter Stelle geltend machen.

Jedenfalls sind diese Momente bei dem eventuellen Fehlen

des Mikrokokkenbefundes — an Schnittpräparaten gelingt bei einzeitiger Doppelfärbung der Nachweis keineswegs immer ohne jede Schwierigkeit — zu berücksichtigen.

Auch wenn man die ausschließlich parasitäre Natur des Ekzems nicht anerkennt, sondern — in weiterer Fassung des Ekzembegriffes — davon ausgeht, daß alle diejenigen Ursachen, welche eine Entzündung hervorrufen können, unter Umständen auch die als Ekzem (i. w. S.) bezeichnete Entzündung der Oberhaut zu erzeugen imstande sind, so liegt hierin m. E. doch kein Grund, der von Unna aus den Leberschen Schlußfolgerungen (cf. oben) gezogenen Nutzanwendung nicht auch weiterhin zu folgen.

Wir wissen durch Leber[12] selbst, daß, mag es sich um mechanische, thermische, chemische Noxen oder um Bakterien handeln, in letzter Instanz und im wesentlichen die chemischen Einflüsse als die Ursachen der Entzündung anzusehen sind.

Entweder handelt es sich hierbei um direkt applizierte oder zugeführte Acria, bezw. andere mehr oder weniger lösliche chemisch reizende Substanzen, oder um von Mikroorganismen produzierte Toxine, oder schließlich darum, daß durch mechanische oder thermische Reize bezw. Eingriffe die Gewebe direkt, oder durch Alteration der Blutzufuhr mehr oder weniger geschädigt sind, und nun entzündungerregende Stoffwechsel- bezw. Zersetzungsprodukte geliefert werden.

Hiernach ist es wohl ohne weiteres klar, daß die Schlußfolgerungen, welche Unna bezüglich der Wirkung der Bakterientoxine hinsichtlich der Entstehung der Proliferation der Stachelzellen der Hautdecke gezogen hat, auch für die bei den andern Entzündungsursachen wirksamen, bezw. unter ihrem Einfluß entstehenden chemischen Agentien Gültigkeit haben. — Es werden also unter Umständen alle Ekzemursachen, gleichviel welcher Art, in Bezug auf die Entstehung einer entzündlichen Gewebsproliferation denselben Effekt auszuüben imstande sein, wie die von Unna diesbezüglich bisher ausschließlich ins Feld geführten Bakterientoxine. — Es erscheint, speziell auch mit Rücksicht auf die Ausführungen Lebers (a. a. O., Abschnitt XXXVII, Beschleunigung des Wachstums gewisser Gewebe

durch die Wirkung chemischer Entzündungsreize, S. 506 u. 507), fast überflüssig, dies noch besonders zu betonen. Man muß sich jedoch vergegenwärtigen, daß Unna die entzündliche Gewebsproliferation in der Stachelschicht durch Fernwirkung ausschließlich unter dem Einfluß von Bakteriengiften zustande kommen läßt. Gewiß liegt hier ein besonders klarer, in seinen Einzelheiten leicht zu verfolgender und besonders wichtiger Spezialfall vor; es muß jedoch nach obigem auch den übrigen Ekzemursachen die mehr oder weniger gleiche Bedeutung für die Hervorrufung einer entzündlichen Gewebsproliferation zuerkannt werden, und sind dementsprechend die Unnaschen Sätze, ohne etwas an ihrer Bedeutung einzubüßen, nach dieser Richtung zu erweitern.

Auf dieser Basis erscheint nun der Modus des Zustandekommens der entzündlichen Epithelwucherung bei dem Ekzem unter dem Einfluß einer Fernwirkung nicht nur für die Entstehung des Molluscum contagiosum, sondern ganz allgemein für die Entstehung epithelialer Wucherungen überhaupt, wie wir sie bei dem Ekzem, dem Molluscum contagiosum und den malignen Epitheliomen vorfinden, sowie für die Beziehungen derselben zueinander von erhöhtem Interesse.

Die malignen mehr oder weniger anaplastischen Epithelwucherungen anlangend, sind unter obigem Gesichtspunkt folgende Momente und Tatsachen hervorzuheben:

1. Zunächst ist es bekanntlich v. Hansemann ([15], S. 235). welcher unter Bezugnahme auf die Arbeiten von Hegar[16] auf die Rolle der Fernwirkung der Parasiten in der Ätiologie der Geschwülste hinweist. Die Analogie mit dem Gedankengange Unnas hinsichtlich der Entstehung des Ekzems ist unverkennbar. (Vgl. auch [21] u. [22].)

2. Es ist nicht einzusehen, weshalb bei lange andauernder und intensiver — jedoch nicht zur Nekrose führender Toxinwirkung diese sich ausschließlich auf den epidermoidalen Hautanteil beschränken, und nicht auch ein Übergreifen auf das Zelllager des Coriums stattfinden soll. Kommt es zu einem solchen, dann sind sicherlich die Bedingungen gegeben zu einer entzündlichen Gewebsproliferation auch im Hautbindegewebe. die bekanntlich Ribbert[17] als eines der unterscheidenden und

wesentlichsten Merkmale maligner Epitheliome fundiert hat. Es erscheint dabei noch nicht nötig, der Abschnürung einzelner Epithelhaufen durch das entzündlich wuchernde mesodermale Gewebe als solcher die maßgebende Rolle zuzuschreiben.

3. Wir sehen bei dem Ekzem wie bei dem Hautkarzinom dieselben Prädilektionsstellen des Sitzes (Übergangsstellen von äußerer Haut zur Schleimhaut, bes. an den Augenlidern).

4. Bei der als Pagets Disease bezeichneten Form des Ekzems ist der Übergang in Karzinom direkt zu beobachten.

5. Ebenso ist bei dem Molluscum contagiosum der Übergang in Karzinom zu verfolgen gewesen, indem von Tommasoli[18] Fälle beschrieben sind, in denen das gleichzeitige Nebeneinanderbestehen von Molluscum contagiosum und Hautkarzinomen bei Personen im mittleren Lebensalter einwandsfrei beobachtet werden konnte. —

Auf die Beziehungen der in ihrem Coriumanteil von Epithelzellnestern dursetzten Naevi und Warzen zu den malignen, epithelialen Neoplasmen möchte ich es vermeiden einzugehen, da mir hierfür — wie mir besonders neue, eigene Befunde ergeben haben — die anatomischen Grundlagen noch nicht ausreichend erscheinen, besonders mit Bezug auf die Zeit und die Ursachen des „Abtropfens“[20] der epithelialen Zellkomplexe.

Indem es mir fernliegt, die Wichtigkeit des Studiums gewisser Zelleinschlüsse zu verkennen, oder das tatsächliche Vorkommen echter Coccidienerkrankungen in Abrede zu stellen, möchte ich im Sinne obiger Ausführungen mit dem Hinweis sshließen, daß es mir von größter Bedeutung erscheint, in jedem einzelnen Falle einer epithelialen Neubildung der Möglichkeit bezw. Quelle einer Fernwirkung nachzuforschen.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat v. Michel, sei auch an dieser Stelle für die gütige Überlassung des in dieser Reichhaltigkeit seltenen Materials, sowie für die vielfach gegebene wertvolle Anregung hiermit ehrerbietigst mein aufrichtiger, herzlicher Dank zum Ausdruck gebracht.

Literatur.

1. Natanson, A., Molluscum contagiosum a. d. Augenlidern, Sitzungsbericht d. Moskauer augenärztl. Gesellsch., 26. III. 109. Klin. Monatsbl. für Augenheilk., II, S. 441.
2. Ballaban, Molluscum contagiosum der Augapfelbindehaut. Arch. f. Augenheilkunde XLVII, S. 180.
3. Kaposi, Handbuch der Hautkrankheiten, 1897.
4. Bollinger, Dieses Archiv, Bd. 58. 1873.
5. Török u. Tommasoli, Monatsh. f. prakt. Dermatologie. 1890.
6. Neißer, Archiv f. Dermatologie. 1888.
7. Kruse, in Flügge, Mikroorganismen, Bd. II, S. 695.
8. Unna, Histopathologie der Haut. 1894. S. 202.
9. Pick, Archiv f. Dermatologie, 92.
10. Unna, Pathologie und Therapie des Ekzems. Wien. 1903.
11. Derselbe, Die parasitäre Natur des Ekzems, Arbeit a. D. U. Klinik f. Hautkrankheiten, Bln. 1903. S. 18f.
12. Leber, Th., Entstehung der Entzündung, Leipzig 1891.
13. v. Michel, Klinischer Leitfaden f. Augenheilk., 3. Aufl. 1903. S. 114.
14. Rählmann, E., Primäre Haarneubildung auf d. intermarginalen Kantenfläche des Augenlides als die gewöhnliche Ursache der Trichiasis, v. Graefes Archiv, Bd. XXXXVII, 2.
15. v. Hansemann, Die mikrosk. Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl., Bln., 1902.
16. Hegar, Zur Ätiologie der bösartigen Geschwülste, Beitr. zur Geburtsh. u. Gynak., Bd. III, S. 344. 1900.
17. Ribbert, H., Lehrbuch der pathol. Histologie. 1896.
18. Tommasoli, Beitrag z. Studium des Oberhautepithelioms, Giorn. ital. delle malatte veneree e della pelle, ref. in d. Monatsh. f. prakt. Dermatologie. 1894.
19. Unna, Saure Kerne, Arb. a. Dr. U. dermat. Laborat. 1895, S. 35.
20. Beck u. Krompecher, Die feinere Architektur d. primären Hautkarzinome, Hamburg u. Leipzig. 1903.
21. Israel, O., Zur Pathologie der krankhaften Geschwülste, Saecularartikel. Berl. klinische Wochenschrift, 1900, S. 609, 644, 667.
22. Derselbe, Das Epithelioma folliculare artis. Festschr. z. Virchows 70. Geburtst.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

Fig. 1. Schnitt durch eine Molluscumgeschwulst, Hartnack Oc. 3, Obj. 3a. Färbung mit Methylenblau-Eosin (Plehn). a) Drei Einstülpungen.

Fig. 2. Teil aus einem Geschwulstläppchen, Hartnack Oc. 4, Immersion $\frac{1}{18}$. Färbung mit Methylenblau-Eosin. a) Locker angehäufte feinste Tröpfchen u. Kügelchen im Cytoplasma der enorm vergrößerten Stachelzellen. b) verdicktes (zusammen- bezw. auseinander-

gedrängtes, ursprüngliches protoplasmatisches) Gerüst. c) Keratohyalin in nicht vergrößerten Stachel- (bezw. Körner-) Zellen. d) Hyalin degenerierende Kerne (acidophil, feingranulierte Inhaltsmasse). e) Pyknotischer Kern. f) An die Seite gedrängter normaler Kern.

Fig. 3. Schnitt durch den Wurzelteil eines Augenbrauenhaares (Psoriasis), 8 μ. Hartnack Oc. 4, Immersion $\frac{1}{18}$. a) Feingranulierte, acidophile Inhaltsmasse im Zellleib; b) im Kern. c) Pyknotische Kerne, in einer Kernhöhle liegend. d) Hyaline saure Kerne. Färbung mit Methylenblau-Karbolfuchsin (modif. n. Pick-Jacobsohn).

Fig. 4. Schnitt durch den Wurzelteil desselben Haares (wie bei Fig. 3), 8 μ. Hartnack Oc. 4, Immersion $\frac{1}{18}$. a) Markzellen mit hyalin degeneriertem Protoplasma. b) Hyaline, saure Kerne. c) Normale Kerne. Färbung mit Methylenblau-Karbolfuchsin.

Fig. 5. Schnitt durch eine Molluscumgeschwulst, 7 μ. Hartnack Oc. 3, Obj. 3a. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. a) Impetiginöse Ekzemefflorescenz im Ausführungsgange. b) Entzündungsspieße. c) Molluscumkörperchen.

Fig. 6. Schnitt durch eine Molluscumgeschwulst, 7 μ. Hartnack Oc. 2, Ob. 3a. Färbung mit Methylenblau-Eosin. a) Staphylokokken im Lumen und Ausführungsgang; b) dieselben bei starker Vergrößerung (Hartnack Oc. 6, Immersion $\frac{1}{18}$, 2400fache Vergröß.).

XXI.

Beitrag zur Kenntnis der Lymphangiome (speziell der Makromelie) mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese.

(Aus der chirurgischen Abteilung des St. Johanneshospitals zu Bonn.)

Von

Dr. R. Kothe, Assistenzarzt.

(Hierzu Tafel XIII.)

Die Lymphangiome der Haut bilden eines der mannigfachen Grenzgebiete der Chirurgie und Dermatologie; denn sie sind wie alle primären Neubildungen der Haut auch für den Chirurgen von Interesse, umsomehr als derselbe mitunter auch tieferliegende, pathologisch aber völlig identische Geschwülste zu beobachten Gelegenheit hat. Umgekehrt werden aber auch

die Fortschritte in der Erkenntnis der subkutanen Lymphangiome dem Dermatologen nicht gleichgültig sein. Leider ist nun unser Wissen über das Wesen und die Entstehungsart dieser im allgemeinen recht seltenen Affektion noch ziemlich mangelhaft. Dies gilt namentlich für die durch Cystenbildung ausgezeichneten Formen, was nicht zu verwundern ist, da gerade diese Lymphangiome, von den älteren Chirurgen, denen die pathologisch-anatomische Natur derselben noch verschlossen war, meist Cysten - Hygrome genannt, den Anspruch auf besonders seltenes Vorkommen erheben können. Daher ist es wohl nicht unangebracht, die spärliche Kasuistik der subkutanen cystoiden Lymphangiome durch einen neuen Fall zu vermehren. und damit zugleich, wie ich hoffe, einen Beitrag zur Klärung der noch viel umstrittenen Pathogenese dieser Gebilde zu liefern.

Krankengeschichte:

Bei dem 9 Jahre alten H. S., der am 19. März 1903 in die chirurgische Abteilung des Johannes-Hospitals (Chefarzt Prof. Bier) aufgenommen wurde, findet sich an der linken Wange vor der Parotis eine Anschwellung, die seit frühester Kindheit bestehen und in den letzten Jahren langsam gewachsen sein soll, ohne jemals Beschwerden zu verursachen. Die Geschwulst ist nicht mit der Haut verwachsen und fühlt sich weich an, deutliche Fluktuation ist nicht nachweisbar. Vom Munde aus fühlt man in dem Tumor einige feste Knötchen.

Eine sichere Diagnose ließ sich vorerst nicht stellen. Der ganze klinische Verlauf sprach für eine gutartige Affektion. Parotis — Tumor oder Cyste des Ductus Stenonianus konnten wegen der Lokalisation unserer Geschwulst ausgeschlossen werden. Man mußte an eine Geschwulst des Unterkieferkörpers denken, und zwar an ein encystiertes Fibrom, oder an eine den Zähnen angehörige cystoide Geschwulst. Es konnte sich ferner um eine Echinokokkusblase, eine Kiemengangscyste, Schleimcyste oder um ein Lymphangiom der Wange handeln.[1])

Am 20. März Operation in Chloroformnarkose, Schnitt entlang dem Unterkiefer. Der Tumor sitzt zwischen dem Masseter und dem Unterkiefer, mit beiden so fest verwachsen, daß Teile vom Muskel und vom Periost mitentfernt werden müssen. Drainage, Naht. Heilungsverlauf ungestört. 10 Tage nach der Operation wurde der Patient geheilt entlassen.

Der etwa pflaumengroße Tumor besteht aus zahlreichen hirsekorn- bis erbsengroßen Cysten, aus denen sich beim Anstechen seröse oder serös-sanguinolente Flüssigkeit entleert.

[1]) cf. Lexer, Lymphangiome. Im Handbuch der prakt. Chirurgie. Bd. I, 1900. S. 556.

und aus noch zahlreicheren erbsen- bis kirchkerngroßen Steinchen, welche in ein mäßig derbes Bindegewebe eingelagert sind, das auf dem Durchschnitt von schmäleren oder breiteren, spaltartigen oder rundlichen Räumen durchsetzt ist, und so eine kavernöse Beschaffenheit zeigt. Die Wand der erwähnten Cysten ist sehr dünn und läßt die Farbe des Inhalts durchschimmern, sodaß man sofort erkennt, welche mit seröser, welche mit sanguinolenter Flüssigkeit erfüllt sind. Die Steinchen sind von einem bindegewebigen Sack umhüllt, aus welchem sie sich leicht ausschälen lassen. Sie sind von weißlich-grauer oder (offenbar infolge Gehalts an Blutfarbstoff) bräunlicher und schwärzlicher Farbe, und zeigen auf dem Durchschnitt eine mehr weniger konzentrische, zwiebelschalenartige Schichtung. Sie bestehen, wie die chemische Untersuchung lehrt, aus einer organischen Grundsubstanz, in welche kohlensaurer und phosphorsaurer Kalk abgelagert ist. Der Kalkgehalt ist bei den einzelnen Steinchen verschieden, von denen sich einzelne sehr leicht, andere nur schwer durchschneiden lassen. Es finden sich aber auch morphologisch ähnliche Gebilde, die ganz weich sind, und bei denen es zu keiner Kalkablagerung gekommen ist.

Die Steinchen hatten wir anfänglich für mißgebildete und rudimentäre Zähne gehalten, doch waren wir nach genauerer Untersuchung von dieser Annahme wieder abgekommen. Um eine Zahncyste konnte es sich auch deshalb nicht handeln, weil die Geschwulst zwar mit dem Periost verwachsen war, aber sonst zum Unterkiefer in keiner Beziehung stand. Ausschalten konnten wir ferner Echinokokkus, und, wegen des serösen Inhalts der Cysten, Schleimcysten. Die kavernöse Beschaffenheit des Gewebes ließ uns vermuten, daß wir es mit einem Lymphangiom zu tun hatten. Zur Sicherstellung dieser Diagnose waren wir auf die histologische Untersuchung angewiesen, d. h. wir mußten, wie es zuerst Koester[1]) bei einem Fall von Cysten-Hygrom des Halses getan hat, nachweisen, daß die Hohlräume im Innern mit Lymphgefäß-Endothel überzogen sind.

[1]) Koester, Über Hygroma cysticum colli congenitum. Verh. der physik. u. medizin. Gesellschaft in Würzburg. Bd. III. H. 1. 1872.

Zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung wurde ein Teil der Geschwulst, der frei von Verkalkung war, in Formol-Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet und in Serienschnitte zerlegt. Ein anderes Stückchen, in welches drei Steinchen eingeschlossen sind, wird mit Salpetersäure entkalkt und in Celloidin eingebettet. Die Schnitte werden mit Haematoxylin, Eosin, van Gieson und auf elastische Fasern nach Weigert gefärbt.

Im Bindegewebe lassen sich zahlreiche Hohlräume erkennen. Auf den ersten Blick könnte man den Eindruck bekommen, als ob dieselben durch Schrumpfung des Bindegewebes entstanden seien. Sie sind, wie sich leicht nachweisen läßt, im Innern von einem mehr oder weniger gut erhaltenen Endothel bekleidet, welches jenem der Lymphgefäße gleicht. Es handelt sich also um dilatierte Lymphgefäße. Die Form der Lymphräume ist sehr verschieden. Dieselben sind teils spaltförmig, teils oval, seltener kreisrund, öfters polygonal oder. indem die Wand durch vorspringende Wülste des Bindegewebes ausgebuchtet wird, unregelmäßig zackig, sternförmig. Abgeschlossene Cysten sind fast nirgends anzutreffen, die Räume setzen sich vielmehr in Lymphgefäße mit normaler Weite fort. Mitunter finden sich mehrere Anschwellungen im Verlaufe eines Lymphgefäßes dicht hintereinander, jedesmal nur durch ein kurzes Stück eines nicht erweiterten oder sogar, wie unverkennbar ist, verengten Lymphgefäßes getrennt. Wir treffen hier also auf Übertreibung der physiologischen Erscheinung, daß das Kaliber der Lymphgefäße innerhalb kleiner Strecken sehr variieren und so eine rosenkranzartige Beschaffenheit zeigen kann.

Die meisten Cysten entbehren eines Inhalts, der wahrscheinlich ausgefallen ist. Manche haben einen homogenen oder granulierten Inhalt (geronnene Lymphe), in einigen wenigen findet sich blutiger Inhalt. Die Wand besteht, wie schon erwähnt, aus einer Lage platter Endothelzellen, deren Kerne nach innen zu prominieren. Mitunter bemerkt man an bestimmten Wandpartien Wucherungen des Endothels, welches mehrschichtig wird. Dies sehen wir besonders bei solchen Cysten, die durch Thromben ausgefüllt sind. Bei diesen ist meist auch das um-

gebende Bindegewebe sehr kernreich. Die gewucherten Bindegewebs- und Endothelzellen dringen dann in das Innere des Thrombus ein, Gefäße sprossen vom Rand her nach innen zu, und so können wir alle Bilder bis zur fertigen Organisation des Thrombus verfolgen. Die Thromben sind teils wandständig, und stehen oft nur an einer sehr schmalen Stelle mit der Wand, die im übrigen intakten Endothelüberzug zeigt, in Verbindung, teils obturierend. In den organisierten Thromben findet sich hie und da in Körnchen abgelagertes, braunes Pigment, dessen Entstehung jedenfalls auf Blutbeimengungen der Lymphe zurückzuführen ist. Auf welche Weise Blut in die Lymphgefäße gelangen kann, darauf kommen wir später zurück. Da die Entkaltung absichtlich keine vollkommene war, so bemerken wir in den Steinchen noch Spuren von Kalk; die Steine stellen sich jetzt dar als verkalkte obturierende Thromben.

Der Reichtum an erweiterten und nicht erweiterten Lymphgefäßen jeden Kalibers ist außerordentlich groß. Die größeren Gefäße sind kenntlich an ihrer wohlausgebildeten Muscularis. Wie ungemein massenhaft sich besonders kleinere Lymphgefäße und Kapillaren vorfinden, sehen wir erst bei starker Vergrößerung. Dieselben sind in lebhafter Vermehrung begriffen. Die neugebildeten Gefäße zweigen in Form von Zapfen oder Streifen von den mittelgroßen und kleineren Lymphgefäßen ab, welch letztere sich nicht selten in ein dichtes Netzwerk auflösen, das nichts anderes darstellt, als ein Gewirr feinster neugebildeter Gefäße. — Auch die Menge der Blutgefäße ist entschieden vermehrt, doch lassen sich hier keine Dilatationen nachweisen.

Was die Veränderungen im umgebenden Gewebe anlangt, so müssen wir vor allem den großen Kernreichtum des Bindegewebes hervorheben, welches sich offenbar im Zustande lebhafter Zellentätigkeit befindet, und welches wir daher in Übereinstimmung mit Ribbert als integrierenden Bestandteil der „fibroendothelialen“ Geschwulst auffassen müssen. Die Kerne sind rundlich oder spindelförmig, zuweilen auch stäbchenförmig. Das Bindegewebe wuchert wie bei einem Fibroma intracanaliculare in Form von oft ziemlich langen Papillen in die Lymphräume hinein, denselben auf diese Weise ihre zackige Form verleihend. Entzündungserscheinungen waren im Bindegewebe

ebensowenig wie Anhäufungen von Lymphzellen nach Art von Lymphfollikeln anzutreffen.

Bei der Färbung auf elastische Fasern zeigte sich, daß der Gehalt an solchen nicht sehr groß ist. Dieselben durchziehen das Bindegewebe in Form von zierlichen Netzen; sodann fanden wir Elastin in der Wand der Blutgefäße. Die Wandungen der Hohlräume und Cysten dagegen war völlig oder fast völlig frei von elastischen Fasern, ein Beweis, daß dieselben in keiner Beziehung zur Blutbahn stehen.

Muskelfasern, meist angeordnet in säulenförmige Bündel, durchziehen in wirrem Durcheinander den ganzen Tumor, ähnlich wie in einem Fall von Schmieden,[1]) sie sind quergestreift und stammen wohl vom Masseter ab. Sie reichen oft unmittelbar bis an den Endothelbelag der Lymphräume heran, deren Wände sie so streckenweise mitbilden helfen. In peripheren Abschnitten der Geschwulst können wir verfolgen, wie neugebildete feinste Lymphgefäße zwischen die einzelnen Muskelfasern hineinwuchern, dieselben auseinander drängen; auf diese Weise vermochte also die Geschwulst den Muskel in einzelne Stücke zu zerreißen. Es wird uns hierdurch auch klar, weshalb sich der Tumor so schwer excidieren ließ. — Glatte Muskelfasern fanden sich nur in der Wand der großen Lymphgefäße.

Bei dem eben geschilderten Fall ist zunächst die Lokalisation der Geschwulst bemerkenswert. Der Prädilektionsort der tiefer liegenden cystoiden Lymphangiome ist bekanntlich die seitliche Hals- und Nackengegend; am Stamme kommen sie besonders in der Kreuzbeingegend vor (Weinlechner).[2]) an den Extremitäten, namentlich in der Achselhöhle und Ellenbeuge; aber an der Wange ist ihr Vorkommen entschieden seltener. Wir lassen eine kurze Zusammenstellung der bisher in der Literatur bekannt gewordenen Fälle von Lymphangiom der Wange folgen, wobei wir nicht nur die cystoiden, sondern auch die kavernösen Formen berücksichtigen wollen.

[1]) Schmieden, Hygroma colli cyst. congen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 64, 192. S. 305.

[2]) Weinlechner, Lymphangiome. In Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. Bd. VI. Abt. 1. S. 181 ff. 1887.

Von den älteren, von Bruns[1]) zusammengestellten Fällen von „serösen Wangencysten" gehören vielleicht die Fälle von Bérard[2]) und Kuhk[2]) hierher. Nicht ganz sicher sind auch die zwei Fälle, welche Güterbock[3]) mitgeteilt hat, die einer mikroskopischen Untersuchung entbehren. Als ersten einwandfreien Fall von Lymphangiom der Wange können wir den von Wegner[4]) verzeichnen. Die Geschwulst erstreckte sich hier von der rechten Wange kontinuierlich auf die Oberlippe fort. Eine solche Kombination von Makromelie mit Makrocheilie scheint nicht ungewöhnlich zu sein, denn wir treffen sie in den Fällen von Paster,[5]) Müller[6]) und Weinlechner[7]) wieder, dagegen war in den zwei Fällen von Ranke,[8]) sowie in den Fällen von Nasse[9]) und Lange[10]) nur die Wange betroffen. Kindler[11]) endlich beschreibt 4 Fälle von Makromelie, in zweien davon reichte die Neubildung bis in die regio submaxillaris hinein.

Diese erwähnten spärlichen Fälle unterscheiden sich von dem unsrigen aber insofern, als es sich bei ihnen um einen Tumor der regio buccalis handelte, während dieser bei unserem Kranken in der regio parotideomasseterica, und zwar direkt auf dem Knochen saß. Für eine derartige Lokalisation konnte ich in der Literatur kein Analogon finden.

Bemerkenswert an unserem Fall sind ferner die eigentümlichen Steine, die, wie sich bei genauerer Untersuchung herausstellte, als verkalkte Thromben aufzufassen sind. An sich ist

1) Bruns, Handbuch. II, 1 S. 153.
2) zitiert bei Bruns.
3) Arch. f. klin. Chir. Bd. XV, 1873. S. 484.
4) Wegner, Über Lymphangiome, Arch. f. klin. Chir. Bd. XX, 1876 S. 693.
5) Paster, Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1882. S. 221.
6) Müller, Zur Casuistik der Lymphangiome. Bruns' Beiträge z. klin. Chir. Bd. I. 1884. S. 497.
7) l. c. S. 189.
8) Ranke, Zur Anatomie d. serös. Wangencysten. Arch. f. klin. Chir. Bd. XXII, 1878. S. 709.
9) Nasse, Über Lymphangiome. Arch. f. klin. Chir. Bd. XXXVIII. 1888. S. 622.
10) Lange, Lymphangioma cavernosum of the face. Annals of surgery, 1899 february.
11) Kindler, Über Lymphangiome etc. Inaug. Diss. München. 1884.

es zwar nicht ungewöhnlich, daß die Lymphe gerinnen und dann verkalken kann.[1]) Auch Schmieden erwähnt, daß es in seinem Fall an einzelnen Stellen zur Kalkablagerung gekommen sei, die sich in kleinen, total verödeten Bezirken etabliert hat (es ist hierbei nicht ersichtlich, ob die Kalkablagerung die Lymphräume oder das Stützgewebe betroffen hat): doch fand ich so massenhafte Verkalkungen und zwar in Form so eigentümlicher Steinchen von nicht geringer Größe, wie in unserem Fall, sonst nie erwähnt; ich glaube, das Vorkommen von solchen „Lympholithen" auch deshalb besonders hervorheben zu müssen, weil es, wie wir sahen, unter Umständen zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben kann.

Was den histologischen Befund bei den bisher beobachteten Fällen von Makromelie anlangt, so handelte es sich teils um kavernöse (z. B. Nasse), teils um cystoide Lymphangiome (z. B. Ranke, Müller), häufig um Übergangsformen zwischen beiden (z. B. Paster, Lange). Die Frage, ob es sich um eine kavernöse oder cystische Form handelt, ist in dem einzelnen Fall wohl nicht immer leicht zu beantworten, was erklärlich wird, wenn wir bedenken, daß, woran wohl nicht zu zweifeln ist, die cystoiden Lymphangiome meist aus den kavernösen hervorgehen.[2]) Auch unser Fall kann nicht als reine Cystengeschwulst gelten, sondern gehört eher zu den Mischformen.

Von besonderem Interesse dürfte es sein, festzustellen, ob die mikroskopische Untersuchung in unserem Fall Tatsachen ergeben hat, die vielleicht zur pathologisch-anatomischen Deutung dieser Gebilde verwertet werden könnten. Bekanntlich ist die Ätiologie und Pathogenese der cystoiden Lymphangiome. sowie der Lymphangiome überhaupt von jeher Gegenstand leb-

[1]) cf. Ribbert, Lehrb. d. patholog. Histologie. 1896. S. 115. — Andererseits ist Ritschl (Über Lymphangiome der quergestreiften Muskeln. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. Bd. XV, 1806. S. 124), welcher eine deutliche Thrombose in seinem Falle nur an einer Stelle sah, der Ansicht, daß eine Gerinnung im allgemeinen nicht stattfinde.

[2]) Dafür spricht, daß sich, wie von Winiwarter (Arch. f. klin. Chir. Bd. XVI, 1874. S. 655) und Weinlechner (l. c. S. 186) beobachtet wurde, alle drei Typen des Lymphangioms in allmählichem Übergang nebeneinander vorfinden können.

hafter Kontroverse gewesen. Man hat verschiedene Modi für die histologische Entstehung oder Entwicklung dieser Geschwülste angenommen. Ich werde die bisher geäußerten Theorien einer kurzen kritischen Darlegung unterziehen und auf Grund meiner Präparate Stellung dazu zu nehmen suchen.

Wegner hatte in seiner für die Kenntnis der Lymphangiome grundlegend gewordenen Arbeit drei Entstehungsarten angenommen, als deren häufigste er Ektasie und Neoplasie durch Stauung ansah. Die Fragestellung hat sich daher dahin zugespitzt, ob die Störung auf primäre Lymphstauung zurückgeführt werden kann. Während der Einfluß der Stauung anfänglich wohl überschätzt worden ist, schlagen die meisten neueren Autoren denselben gering an und leugnen ihn zum Teil gänzlich, ohne sich indes immer die Mühe zu geben, ausreichende Argumente dagegen anzuführen. Da aber anderseits die Entstehung der Lymphangiome durch Stauung mehrfach in äußerst scharfsinniger Weise (z. B. von Unna)[1]) verteidigt worden ist, so glaube ich hierauf etwas näher eingehen zu müssen.

Es handelt sich also für uns darum, zu entscheiden, ob Lymphstauung infolge eines (wie Wegner annahm) zentral gelegenen Verschlusses Lymphgefäßerweiterung, und ob sie ferner auch Endothelwucherung (wie sie in vielen Fällen nachgewiesen worden ist) herbeizuführen vermag. Eine ausführliche Besprechung der verschiedenen Möglichkeiten, welche die Stromunterbrechung bewirken können, finden wir bei Fischer.[2]) Dieser faßt sein Urteil darüber folgendermaßen zusammen: Eine Stauung und Retention der Lymphe kann wohl durch die mechanische Behinderung ihres Rückflusses in den unterhalb des Hindernisses gelegenen Gefäßen, besonders in den Kapillaren eine Zeitlang veranlaßt werden, doch sind die Ausbuchtungen und Verlängerungen ihrer Wandungen nicht die unbedingt nötige Folge, da sich der Kollateralkreislauf bei dem so überaus reichen Anastomosennetze noch viel schneller ausbildet als bei den Blutgefäßen; auch sei der geringe Druck, unter welchem die Lymphe

1) Unna, Lymphangiom u. Lymphangiectasie. Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894. S. 926 f.

2) Fischer, Krankheiten der Lymphgefäße etc. Lief. 24a der deutschen Chirurgie 1901. S. 36 f.

steht, in Betracht zu ziehen. Man wird daher das Hindernis in größeren Lymphstämmen suchen müssen. In der Tat sind in der Literatur Fälle erwähnt,[1]) wo bei einem solchen Verschluß (z. B. des Ductus thoracicus) Dilatation der unterhalb der Stelle gelegenen Lymphgefäße entstand. In diesen Fällen bildete sich aber, wie nicht anders zu erwarten, eine diffuse Erweiterung der unterhalb gelegenen Gefäße aus, ebenso wie dies der Fall sein muß bei Stauungen infolge Erkrankung der regionären Lymphdrüsen (z. B. in dem kürzlich beschriebenen Fall von Sack).[2]) Wie soll aber bei einer Behinderung der Cirkulation in einem größeren Lymphstamme eine Erweiterung peripherer Lymphgefäße und Kapillaren an einer ganz umschriebenen Stelle (in einem circumscripten Lymphangiom) zustande kommen können? Zudem hat man, wie Unna erwähnt, beobachtet, daß nach länger dauerndem organischen Verschluß Ödeme und Lymphangiektasien ausbleiben können. Selbst der plötzliche Verschluß, die Unterbindung des Ductus thoracicus bedingen nicht unter allen Umständen die Dilatation, wie dies die Experimente von Magendie,[3]) Dupuytren,[3]) Cohnheim[3]) u. a. beweisen. Auch die Obliteration, sowie das künstliche Verlegen des Hauptlymphgefäßes einer Extremität (v. Lesser)[3]) führt nicht zu lokalen Störungen der Wand, die man als Lymphangiektasie bezeichnen kann.

Gegen den Einfluß der Lymphstauung hat sich besonders Langhans[4]) gewendet. Dieser beschreibt einen Fall von diffusem kongenitalen Lymphangiom der unteren Extremität, bei welchem er die abführenden Lymphgefäße gänzlich unverändert fand, sodaß er die Möglichkeit einer Entstehung der Geschwulst durch Stauung sicher ausschließen zu können glaubt. Gegen die Stauung wurde ferner von Freudweiler[5]) geltend

[1]) zitiert bei Kindler l. c. S. 38f. u. Wegner l. c. S. 639.
[2]) Sack, Ein Fall von allgem. Lymphstauung etc. Münch. med. Wochenschrift 1903. S. 1598.
[3]) zitiert bei Fischer l. c.
[4]) Langhans, Casuist. Beitr. zur Lehre v. d. Gefäßgeschwülsten. Dieses Arch. Bd. LXXV. 1879 S. 293.
[5]) Freudweiler, Lymphangioma circumscript. s. cystoides cutis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. XLI, 1897. S. 323.

gemacht, daß eine gleiche dilatatorische Veränderung aller Lymphgefäße der von der Affektion eingenommenen Partie fehle.

Die Tatsache, daß Verlegung der Lymphstämme nicht notwendig Lymphgefäßerweiterung herbeiführt, veranlaßte Unna anzunehmen, daß zu dem Hindernis im Lymphgefäßsystem noch eine Stauung im Venengebiet hinzutreten müsse. Der venöse Abfluß spielt für die Entstehung von Hautödemen, wie schon durch Ludwig und seine Schüler bewiesen wurde, eine große Rolle. Das ist ja auch leicht erklärlich, denn wir wissen jetzt, „daß fast die ganze Resorption wässeriger und wasserlöslicher Stoffe durch die Blutkapillaren und nicht, wie man vielfach angenommen hatte, durch die Lymphwege erfolgt“ (Bier[1]). Diese Tatsache wurde neuerdings auf das schlagendste durch Klapp[2]) bewiesen. Wie jedoch schon Cohnheim[3]) anführt, wird das Ausbleiben von Stauungserscheinungen bei experimentellem Verschluß des Ductus thoracicus dadurch erklärt, daß sich kollaterale Abflußbahnen entwickeln, die (beim Hund so gut wie jedesmal) die Folgen der Ligatur auszugleichen pflegen. Wo solche Kollateralen nicht zustande kämen, wäre „trotz der vikariierenden Tätigkeit der Venen“ eine ausgedehnte Anstauung der Lymphe die Folge der Unterbrechung des Lymphstroms.

Unna führt, um seine Ansicht zu stützen, die klinische Tatsache an, daß manche Cysten von blutigem Inhalt erfüllt sind. In der Tat kommen Hämangiektasien vor, aber doch nicht immer; Freudweiler sah Lymphcysten und ganze Gruppen von solchen entstehen, ohne daß Veränderungen an den Blutgefäßen wahrgenommen werden konnten. Da ferner von Wegner und Nasse nachgewiesen worden ist, daß ein Durchbruch von Blutkapillaren in die Lymphräume erfolgen kann, so ist anzunehmen, daß es sich in den meisten Fällen nicht um Hämangiektasien handelt. In unserem Falle haben wir dies durch die Färbung auf elastische Fasern entschieden. Aber im übrigen vermag Unna für seine Hypothese keine ob-

[1]) Bier, Hyperämie als Heilmittel. Leipzig, 1903. S. 116.

[2]) Klapp, Über Bauchfellresorption. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. X. Heft 1 u. 2.

[3]) Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin, 1882.

jektiven Anhaltspunkte anzugeben. In keinem einzigen der doch z. T. äußerst genau beobachteten Fälle von Lymphangiom ist erwähnt, daß ein Hindernis des venösen Abflusses bestanden habe. Das Hindernis müßte übrigens, da auch bei den Venen zahlreiche Anastomosen vorhanden sind, in einem größeren Gefäß zu suchen sein, und so könnte auch hier nur eine diffuse, niemals aber eine circumscripte Dilatation von Lymphgefäßen zustande kommen.

Man darf somit behaupten, daß zentraler Verschluß von Lymphgefäßen, resp. Lymph- und Blutgefäßen bei der Entstehung von Lymphangiomen und Lymphcysten als ursächliches Moment nicht in Betracht kommen kann. Daher haben sich schon Langhans sowie Esmarch und Kulenkampff[1]) dafür entschieden, daß die Ursache der Störung in Veränderung der Lymphcirkulations- und Wachstumsverhältnisse der Gewebe an Ort und Stelle zu suchen sei. Die Natur dieser Veränderungen war ihnen aber noch nicht klar.

Nachdem die Aufmerksamkeit der Autoren mehr auf die lokalen Veränderungen gelenkt war, konnte man in den meisten späteren Fällen Wucherungserscheinungen am Endothel der Lymphgefäße konstatieren. Freilich auf mikroskopischem Wege war es wohl nicht möglich, zu entscheiden, ob es sich um eine primäre Endothelwucherung oder um eine sekundäre (erst im Anschluß an Dilatation und Stauung zustande gekommene) handle, wie man ja auch erweiterten Lymphgefäßen nicht ansehen kann, ob sie präformiert oder neugebildet sind. Da wir nun aber die Stauung als ätiologisches Moment haben ausschalten können, so dürfen wir schließen, daß Wucherungsvorgänge, wo sie vorkommen, als primäre anzusehen sind. „Daher hat die Mehrzahl der neueren Autoren die primäre Neubildung von Lymphgefäßen, welche weiterhin der Dilatation unterliegen, in den Vordergrund gelegt und erblickt in der Affektion eine wahre Geschwulst.“[2]) Außerdem läßt sich noch folgender Umstand für eine wahre Gefäßneubildung verwerten.

[1]) Esmarch u. Kulenkampff, Die elephantiastischen Formen. Hamburg, 1885.

[2]) cf. Jarisch, Die Hautkrankheiten. Wien, 1900. S. 745.

auf welchen Langhans, Wiesner[1]) und Bayer[2]) aufmerksam gemacht haben: Der Panniculus adiposus, in welchem die Lymphangiome sehr häufig vorkommen, wird allgemein als äußerst arm an Lymphgefäßen bezeichnet. Von manchen Autoren werden demselben sogar eigene Lymphgefäße überhaupt abgesprochen. „Ist diese Annahme richtig, so läßt sich das häufige Vorkommen der Lymphangiome im Panniculus nur durch eine Neubildung erklären.“[3]) — Über die Art der Lymphgefäßneubildungen gehen allerdings noch die Meinungen auseinander, indem ein Teil der Autoren homoplastische, ein anderer heteroplastische Neoplasie im Sinne Wegners annimmt. Im ersten Fall kommt es zur Neubildung durch Sprossung vorgebildeter Lymphgefäße. Wegner selbst hat ein Beispiel erbracht. Nasse[4]) erhob in einigen Fällen Befunde, die für eine homoplastische Neubildung zu sprechen scheinen. Dann hat Paster sich für die Makroglossie dahin ausgesprochen, daß dieselbe als eine wahre Neubildung aufzufassen sei und z. T. auf Ektasie der vorhandenen Lymphgefäße, z. T. auf einer Neubildung von solchen beruhe. Diese Anschauung wurde ferner durch Török,[5]) Pawlof[6]) und Freudweiler vertreten. Letzterer schildert die ersten Veränderungen an den Lymphgefäßen folgendermaßen (l. c. S. 333):

Die Bildung jener Lymphgefäße, die sich in der Cutis vasculosa selbständig oder als perivasculäre Räume mit den Blutgefäßen verteilen, fange deutlich zu wachsen an, starker Endothelreichtum trete ein, und um die Lymphgefäße herum sehe man einzelne Lymphocyten, allerdings nie in der bei Entzündungen gewohnten Menge, auftreten. Von diesen größeren Lymphgefäßen ziehen anfangs in feinen Streifen oder zapfenartigen Fortsätzen wuchernde Endothelien in die Papillarschicht hinein, von sich auch

[1]) Wiesner, Die Lymphangiome der Augenhöhle. In.-Diss. Würzburg 1886.

[2]) Bayer, Über die Bedeutung des Fettgewebes f. d. Aufbau lymphat. Neubildungen. Zeitschr. f. Heilkunde, 1891.

[3]) Dasselbe gilt vom Muskelgewebe, in welchem u. a. Ritschl das Vorkommen von Lymphangiomen beobachtete.

[4]) l. c. S. 649.

[5]) Török u. Noyes, Lymphangioma circumscriptum. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. XI, 1890.

[6]) Pawlof, Lymphangioma circumscriptum der Haut; Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. XXIX, 1899.

selbst wieder neue Sprossen in die Umgebung treibend. Mit der Vermehrung der Endothelien gehe nun die Dilatation der Lymphgefäße Hand in Hand.[1])

Auch in unserem Falle handelt es sich, wie sich mir nach eingehendem Studium meiner mikroskopischen Präparate ergeben hat, um eine solche homoplastische Neubildung.

Im zweiten Falle kommt es zu einer Neubildung von Lymphgefäßen ohne Zusammenhang mit vorgebildeten Lymphräumen inmitten von Infiltrationsherden des Bindegewebes. Waelsch[2]) fand ebenso wie Nasse und Schmidt[3]) Neubildung von Lymphgefäßen ohne deutliche Kommunikation mit bestehenden Lymphräumen. Ferner wurde dieser Neubildungsmodus von Bayer, Winiwarter und Török beobachtet. — Es ist wohl kein Zweifel, daß, wie Nasse, Waelsch u. a. annehmen, beide Entstehungsarten, die homo- und heteroplastische, wirklich vorkommen, und man wird in der Annahme nicht fehlgehen. daß sie sich gleichzeitig nebeneinander abspielen können.

Wenn somit die Neubildung der Lymphgefäße einigermaßen klargelegt ist, so fragt sich weiter, wodurch es denn zu einer Dilatation von Lymphräumen und zur Cystenbildung kommt. Freudweiler nimmt an (l. c. S. 344), daß durch die Endothelproliferation, welche er, wie gesagt, für primär hält, das Einfließen der in den Gewebsspalten liegenden Lymphe in die Lymphgefäße der Cutis erschwert werde, daß sich die Lymphe in diesen Spalten staue, sie erweitere, und so Hohlräume entstünden, an deren Wandungen sich das frisch sprossende Endothel anlege. Man kann zwar in diesem Sinne von einer Lymphstauung sprechen. Diese tritt aber erst als sekundäres Moment in der weiteren Ausbildung des geschwulstartigen Prozesses hinzu, und bildet nicht die primäre Ursache der Abnormität. Nach Waelsch sind es die von ihm angetroffenen entzündlichen Veränderungen (welche durch das Wachstum der Lymphgefäße förmlich produziert würden), durch deren Ausgang

[1]) Auch von Waelsch (l. c. S. 100 u. 102) wird die Proliferation des Endothels anschaulich beschrieben.

[2]) Waelsch, Über das Lymphangioma cutis cystic. circumscript. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LI, 1900.

[3]) Schmidt, A. Beitr. zur Kenntnis der Lymphangiome. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. XXII, 1890.

es zur Abknickung und Verlegung der abführenden Lymphgefäßästchen komme, woraus sich eben eine Behinderung der Abfuhr der Lymphgefäße ergebe.

Schnabel[1]) fand bei einem Fall von Lymphangiom der Haut riesenzellenähnliche Bildungen innerhalb der Lymphgefäßlichtungen, die er aus der Konfluenz abgestoßener Endothelien abzuleiten geneigt ist, und er zieht zur Erklärung der Lymphgefäß-Ektasie die durch die Abstoßung degenerierter Endothelien bedingte Thrombenbildung herbei. — Nach M. B. Schmidt[2]) ist bei der Genese der Lymphangiome die hochgradig hypertrophische glatte Muskelwandung mitbeteiligt.

Ligorio[3]) nimmt, da die Stase nicht auf Hindernisse im Abfluß der Lymphe zurückgeführt werden kann, an, daß unter dem Einfluß von noch unbekannten angeborenen Ursachen ein Andrang der Flüssigkeit, ein großer Zufluß in jenes Gefäßgebiet stattgefunden habe. Während er also, ebenso wie A. Schmidt, Waelsch u. a. glaubt, daß die Vergrößerung eines vorhandenen oder gebildeten Raumes ohne Druck von innen nicht zu erklären ist, bestreitet Ribbert,[4]) daß der Sekretionsdruck zum Zustandekommen der Dilatation eine Rolle spiele, denn wenn die Lymphe von den Endothelien unter einem hohen Drucke sezerniert würde, so könnte dieser doch niemals die Wand und das umgebende Gewebe mechanisch dehnen, ohne auch das Endothel zu schädigen und sofort zu weiterer Sekretion und damit zur fortgesetzten Druckerhöhung unfähig zu machen.[5]) Die Dilatation erfolgt nach ihm auf Grund von Wachstumsvorgängen, durch welche die Wandfläche vergrößert und die Möglichkeit zur Ausdehnung des Lumens gegeben wird.

[1]) Schnabel, Über Lymphangioma circumscriptum cutis. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LVI, 1902. S. 177.

[2]) Schmidt, M. B. Über Lymphgefäßhypertrophie u. Lymphangiome. Centralbl. f. allgem. Pathologie 1898. Nr. 20.

[3]) Ligorio, Su quattro casi di linfangioma cistico congenito. Riforma medica. April 1901.

[4]) Ribert, Über Bau, Wachstum und Genese der Angiome nebst Bemerkungen über Cystenbildung. Dieses Arch. Bd. CLI. Heft 3. 1898 ferner: Ribbert, Lehrb. d. allgem. Pathologie. Leipzig, 1901. S. 474.

[5]) Außerdem ist zu bedenken, daß nach den grundlegenden Untersuchungen Ludwigs und seiner Schüler die Lymphproduktion ab-

Den meisten Theorien hängt unverkennbar eine gewisse Einseitigkeit an, indem sie nur in dem Fall, den der betreffende Autor beobachtete, anwendbar sind. Vielleicht muß man daher annehmen, daß die Entstehungsmodi in der Tat verschiedene sind. In meinem Falle konnte ich weder die von Schnabel, noch die von Schmidt und Waelsch für die Entstehung der Cysten verantwortlich gemachten Erscheinungen nachweisen; eher ließe sich die Dilatation der Lymphräume mit Hülfe der Hypothese von Freudweiler erklären. Viel ungekünstelter aber erscheint mir folgende Annahme: Bei der mikroskopischen Untersuchung unseres Falles stellte sich heraus, daß das Bindegewebe an der Neubildung mitbeteiligt ist. Auch Ribbert faßt das Bindegewebe als integrierenden Bestandteil der Geschwulst auf, und Sick[1]) ist ihm in dieser Anschauung gefolgt.[2]) Das mikroskopische Bild in unserem Fall hat zweifellos eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Fibroadenoma mammae. Das Bindegewebe wächst teils in Form plumper Papillen in die Lymphräume hinein, teils hüllt es wie ein Mantel die Lymphkapillaren ein. Was liegt nun näher, als anzunehmen, daß durch den Druck des wuchernden Bindegewebes auf die Lymphgefäße das Lumen der letzteren komprimiert wird, daß sich infolge davon in den peripheren Teilen der Gefäße die Lymphe, welche vom Endothel fortwährend weiter sezerniert wird,[3]) anstaut, während die Wandfläche sich durch Endothelwucherung ver-

hängig ist von der Differenz des Druckes innerhalb der Blutkapillaren und der sie umgebenden Gewebsspalten, daß dieselbe daher, wenn der Druck innerhalb der Lymphgefäße steigt, sich mehr und mehr verringern, ja, sobald der Druck in den Lymphspalten dem Blutdruck in den Kapillaren gleich oder nahezu gleich geworden ist, schließlich ganz aufhören muß.

1) Sick, Beitr. zur Lehre vom Bau u. Wachstum der Lymphangiome. Dieses Arch. Bd. CLXX, 1902. Heft 1.

2) Auch Ritschl hebt hervor (l. c. S. 144), daß der Neubildung von Bindegewebe bisher ein viel zu geringer Anteil an dem Aufbau und auch an den Veränderungen der Lymphgefäße zugeschrieben worden sei.

3) Daß die Lymphe als ein Sekret der Kapillarendothelien zu betrachten sei, wurde von Heidenhain nachgewiesen (Versuche und Fragen zur Lehre der Lymphbildung. Arch. f. Physiologie. Bd. XXIX, S. 209).

größert, und daß auf diese Weise Lymphangiektasien und Cysten zustande kommen. Wir konnten auch beobachten, daß ein Lymphgefäß an zwei Stellen komprimiert wurde; dann vermag sich das dazwischenliegende Stück durch fortgesetzte Resorption von Ernährungsflüssigkeit aus der Umgebung und durch Oberflächenvergrößerung in eine Cyste zu verwandeln. — Warum kommt es aber in anderen Geschwülsten, welche ebenfalls mit Bindegewebswucherungen einhergehen, nicht ebenfalls zur Bildung von Lymphangiektasien? Es fehlt bei diesen die aktive Proliferation des Endothels und damit die für die Entstehung von Cysten, wie Ribbert (vgl. oben) nachwies, unumgänglich notwendige Oberflächenvergrößerung der Wandung. —

Da die Lymphangiome zum größten Teil kongenital vorkommen, manchmal, wie die Lymphcysten des Halses, schon bei der Geburt eine enorme Größe haben, so lag es nahe, anzunehmen, daß es sich um eine Entwicklung aus embryonalen Anlagen, eine Art Entwicklungsfehler handle. Diese zuerst von Nasse aufgestellte und eingehend begründete Behauptung wird außerdem durch das Zusammentreffen der Lymphangiome mit Naevis und angeborenen Geschwülsten (Köbner[1]), sowie durch gewisse histologische Befunde unterstützt. Schmieden fand nämlich in seinem Fall glatte Muskelfasern, die er, da ihre Anordnung ganz unverständlich, regellos war, ebenso wie das massenhaft vorhandene lymphadenoide Gewebe auf eine Keimversprengung zurückführt. In dem Fall von Sultan[2]) handelte es sich um eingelagerte quergestreifte Muskulatur.[3])

Man muß indes bei der Deutung solcher Befunde mit Vorsicht verfahren. Die in unserem Falle zahlreich vorhandenen und ebenfalls planlos verteilten quergestreiften Muskelfasern verdanken sicher nicht einer Keimverlagerung ihre Existenz, sondern gehören dem M. masseter an, in welchen die Geschwulst

[1]) Köbner, Multiple Neurome, kavernöse Angiome, Lymphangiome u. Neurofibrome der oberen Extremität. Dieses Arch. Bd. XCIII, 1883.

[2]) Sultan, Zur Kenntnis der Halscysten u. Fisteln. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XLVIII, 1898. S. 113.

[3]) Ritschl fand innerhalb des Tumors zwei nur mikroskopisch sichtbare hyaline Knorpelstückchen; er glaubt, daß es sich um die Versprengung eines embryonalen Keimes handle.

hineinwucherte und der dadurch in Fetzen zerrissen wurde, genau so wie die Parotis im Falle von Schmieden. Wenn in einigen Fällen massenhaft glatte Muskulatur vorhanden war, so darf dafür, z. T. wenigstens, wohl eine Wucherung der ohnehin schon normalerweise wohlentwickelten Muscularis der Lymphgefäße verantwortlich gemacht werden.

Was die Herde von lymphoidem Gewebe anlangt, so möchte ich mich eher der Anschauung von Winiwarter und Ritschl (l. c. S. 127) anschließen, die dieselben für neugebildet halten und aus ihnen sich das Lymphangiom entwickeln lassen, was auch durch die zitierte Arbeit von Bayer bestätigt wird. So erklärt sich das Zustandekommen von Lymphangiomen in einem Gewebe, wo normalerweise keine Lymphgefäße existieren. Dieselbe Deutung dürfte auch, wie ich glaube, den von Schmieden u. a. beschriebenen Lymphfollikeln zukommen, sodaß wir es auch hier mit einem Fall von heteroplastischer Neubildung zu tun haben.

Ich will nun nicht etwa die kongenitale Veranlagung der Lymphangiome bestreiten, aber ich möchte meine Stimme dagegen erheben, daß man unter zu starker Betonung dieses ätiologischen Moments die pathologisch-anatomische Natur der Gebilde vernachlässigt. Die Definition von Birch-Hirschfeld,[1]) der nur das eine Lymphangiom nennt, das aus erweiterten Lymphgefäßen gebildet ist, die normalerweise an der betreffenden Stelle nicht präformiert sind, halte ich nicht für ausreichend, einmal weil Lymphangiome auch da vorkommen, wo Lymphgefäße vorgebildet sind, und sodann, weil auf die Neubildung zu wenig Gewicht gelegt ist. Entgegen Schmieden möchte ich hervorheben, daß man doch nicht alle Affektionen, welche man auf kongenitale Anlage zurückführen kann, zu den Geschwülsten rechnen darf, denn auf Anlagefehlern beruht doch auch die Polydactylie, Spina bifida, Hypertrichosis etc. Zum Wesen einer echten Geschwulst, eines Neoplasma aber gehören Wucherungserscheinungen. Wenn auch die Lymphangiome meist bei der Geburt vorhanden und da vielfach schon recht groß sind, so ist doch sicher erwiesen, daß sie sich noch

[1]) Lehrbuch der patholog. Anatomie. 1894. Bd. II. S. 176.

während des extrauterinen Lebens weiter entwickeln, und zwar durch aktive Proliferation der Gefäße. Wenn Unna sagt, man dürfte nicht zu viel von den Lymphangiomen als Geschwülsten verlangen, so glaube ich gezeigt zu haben, daß man von ihnen als Geschwülsten alles verlangen kann, was zum Begriff derselben gehört.

Daß es sich hier um echte proliferierende Geschwülste handelt, dafür spricht auch schon das ganze klinische Verhalten dieser Gebilde. Wir finden nicht selten beschrieben, daß sie gegenüber ihrer Umgebung ein auffallend aggressives Verhalten zeigen, sodaß sich ihrer Exstirpation oft große Schwierigkeiten entgegenstellen und Teile der Geschwulst im Nachbargewebe zurückgelassen werden müssen. Schmieden beschreibt, daß die Geschwulst sogar imstande ist, ganze Organe zu zerreißen, in kleine Partikelchen auseinander zu drängen. Auch wir konnten das fast einem infiltrierenden Wachstumsmodus gleichende Eindringen der Geschwulst in die Muskulatur beobachten. Wenn wir schließlich noch bedenken, daß, wie Nasse, Kindler und Schmieden berichten, Rezidive vorkommen können, so darf vielleicht sogar ein Zweifel auftauchen, ob wir die Lymphangiomen noch zu den gutartigen Geschwülsten zu zählen berechtigt sind. Ich glaube aber, das nach übereinstimmendem Urteil aller Autoren ungemein langsame Wachstum[1]) der Geschwülste und ihre Unfähigkeit, Metastasen zu erzeugen, sichern ihnen ihren benignen Charakter.[2])

Es dürfte somit nach alledem ersichtlich geworden sein, daß wir berechtigt sind, die Lymphangiome als echte Neoplasmen aufzufassen, und zwar mit Rücksicht auf die Beteiligung des Bindegewebes als „Fibroangiome".

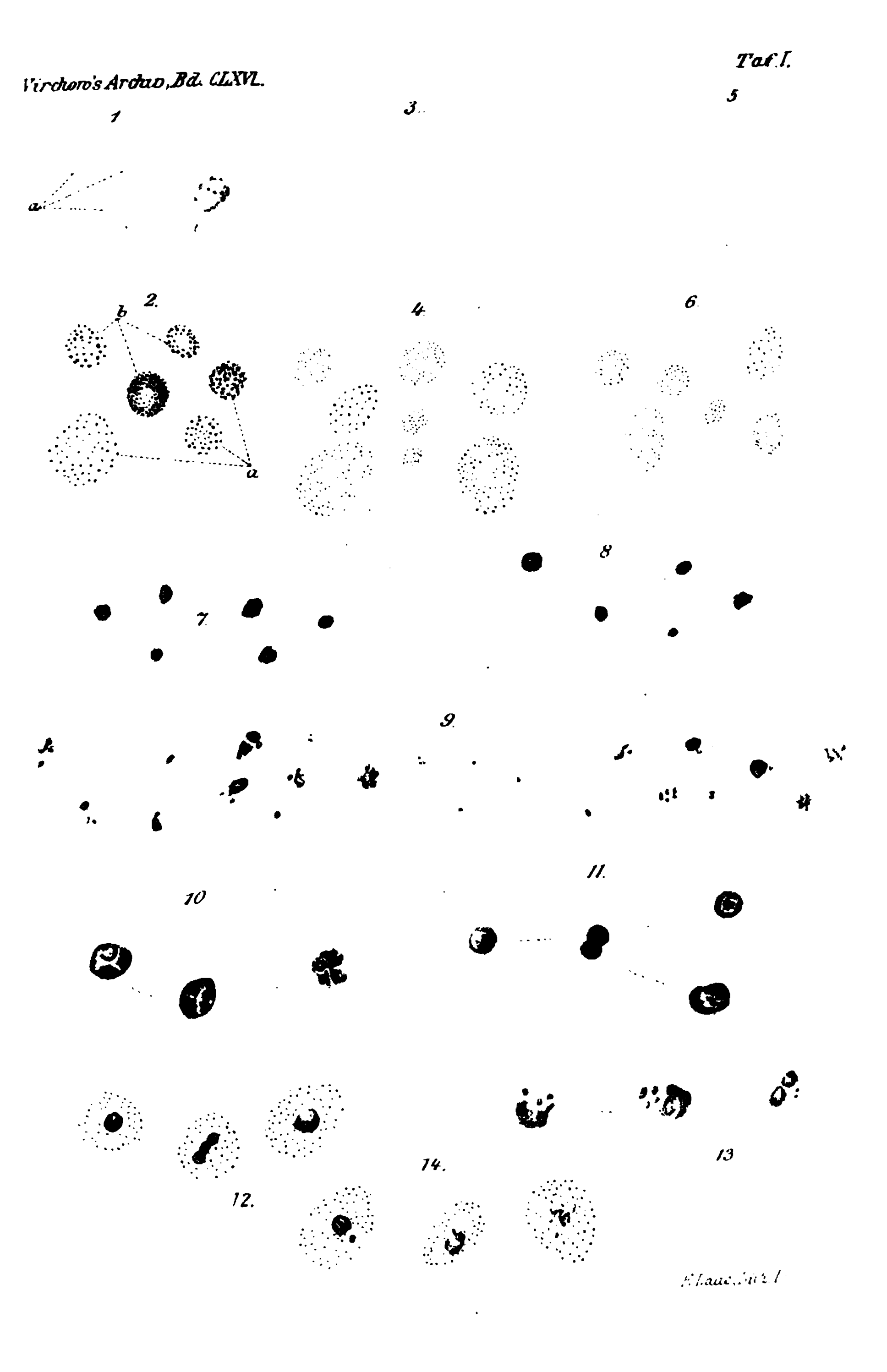
[1]) Nur Lange (l. c.) beobachtete in einem Fall ein rapides Wachstum des Tumors.

[2]) Es scheint auch spontane Rückbildung der Lymphangiome vorzukommen. So beschreibt D'Arcy Power einen sonderbaren Fall (A case of spontaneous disappearences of a congenital cystic lymphangiome. Brit. med. journ. Dez. 1897), bei welchem die Geschwulst im Anschluß an eine heftige Lymphangitis schrumpfte und nach einigen Monaten vollständig verschwunden war. — Auch Freudweiler beobachtete regressive Veränderungen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

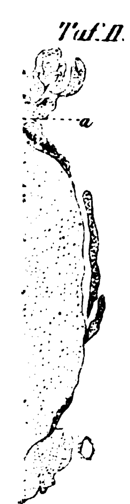
Fig. 1. Schw. Vergr. Hämatoxylin-Eosin. Partie aus der Peripherie des Tumors. Zahlreiche Lymphgefäße, die bei a cystisch erweitert sind, bei b sich in feinste Endramifikationen auflösen. Das dieselben auskleidende, meist deutlich sichtbare Endothel zeigt an verschiedenen Stellen (c) Proliferationserscheinungen. Das die beiden größten Cystenräume verbindende Lymphgefäß ist durch das kernreiche, wuchernde Bindegewebe (d) komprimiert. e quergestreifte Muskulatur; die einzelnen Fasern durch dazwischen befindliche Lymphgefäße auseinandergedrängt. f Fettgewebe.

Fig. 2. Unvollständige Entkalkung. Haematoxylin-Eosin. Ganz schw. vergr. 3 Lymphthromben; z. T. organisiert. Die verkalkten Partien sind je nach dem Grad der Kalkentziehung blaßgraublau bis dunkelblau gefärbt. a Pigment.



Virchow's Archiv, Bd. CLXVI.
Taf. I.
1
a
2.
b
a
3.
4.
5
6.
7.
8
9.
10
11.
12.
13
14.

Taf. II.



--a

c

c

e

st Berlin S 53

Oe
T
V
D
Gl s
B
P

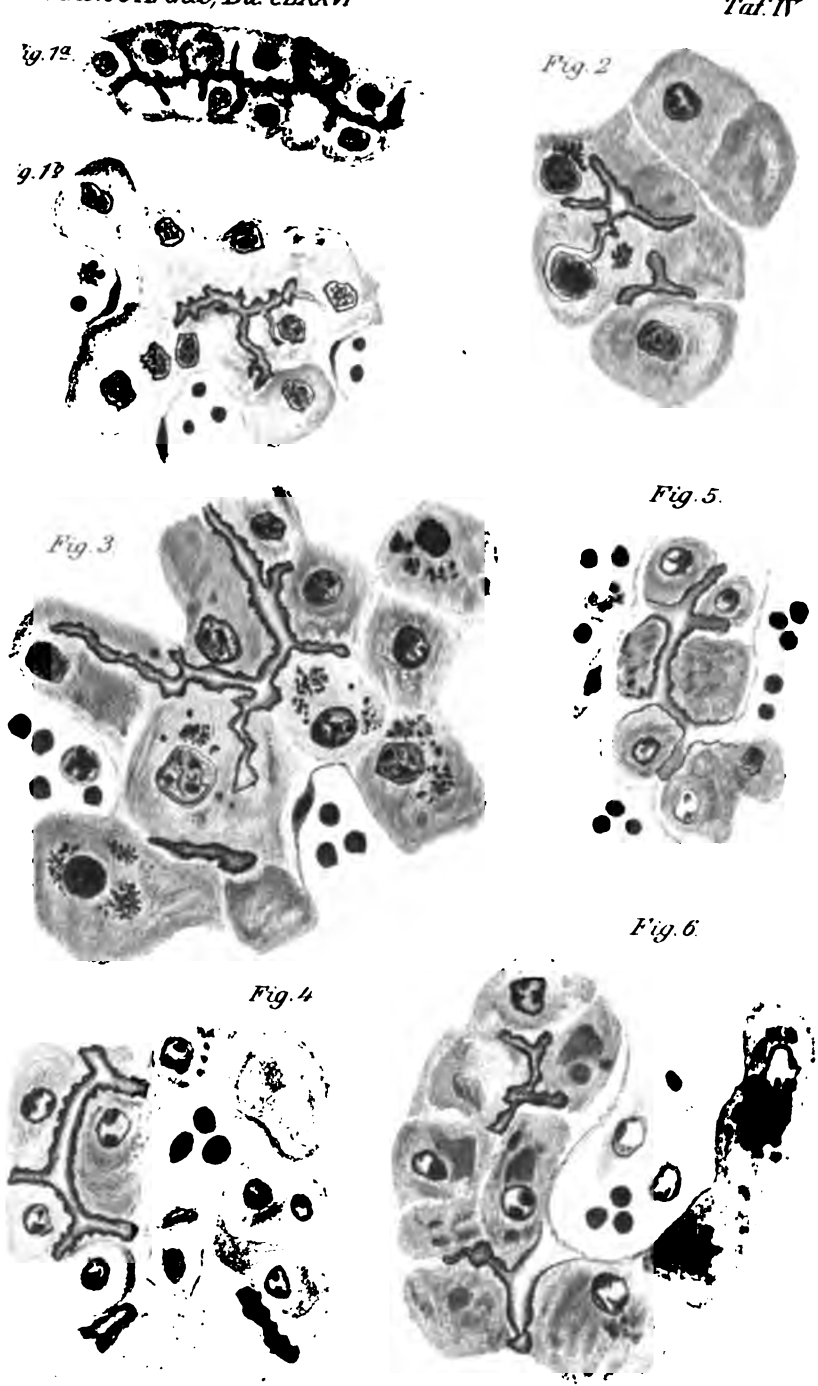
Fig 1

Br s
x
B

Fig. 2

Fig 3

D
B
A
C
E



Abramow del. E. J. Thomas, Lith. Inst. Berl.



S Abramow del

L J Thomas, Lith Inst, Berlin S53

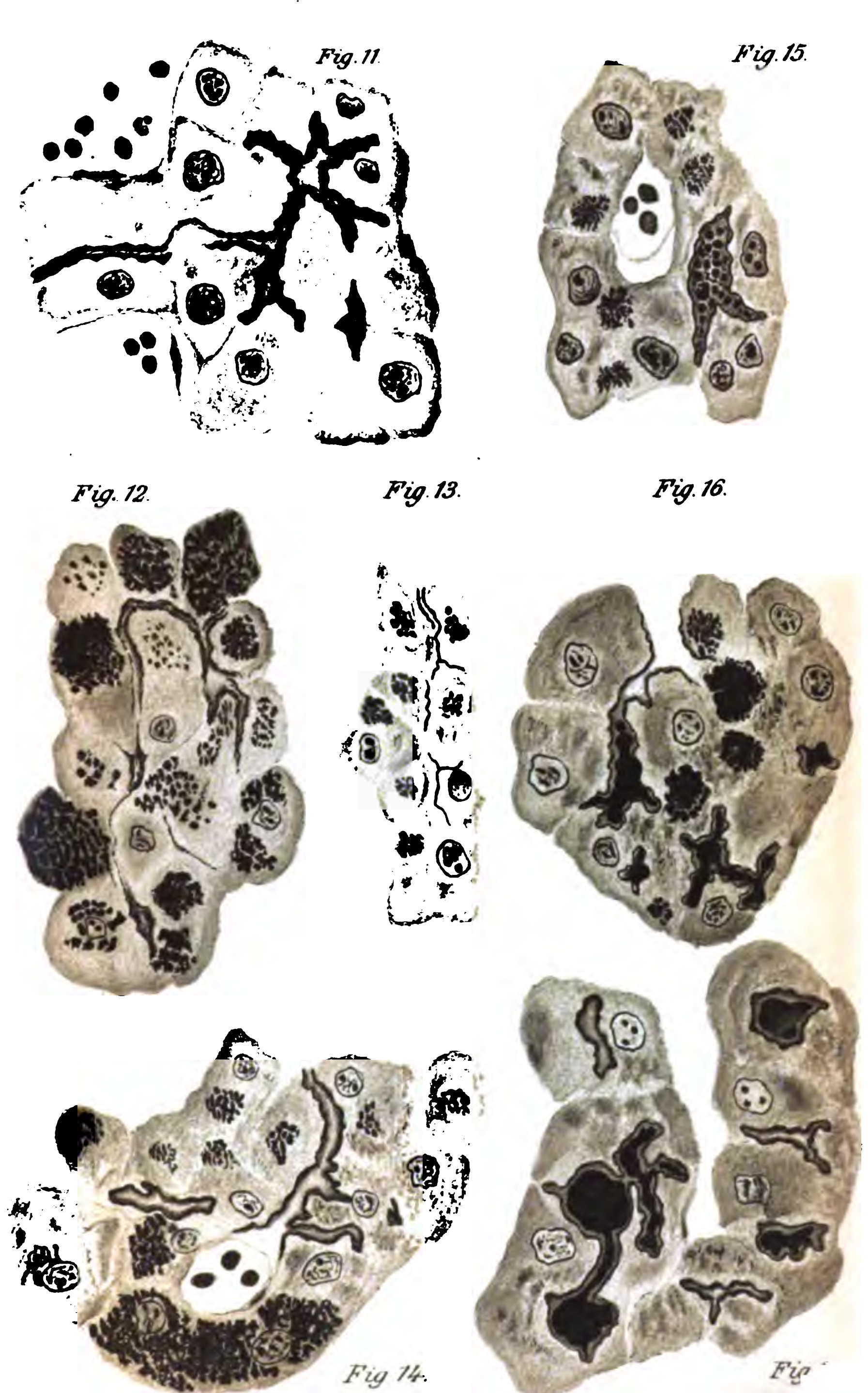

Fig. 11.
Fig. 15.
Fig. 12.
Fig. 13.
Fig. 16.
Fig 14.
Fig



Fig. 1.



Fig. 7.



Fig. 2.



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 15.

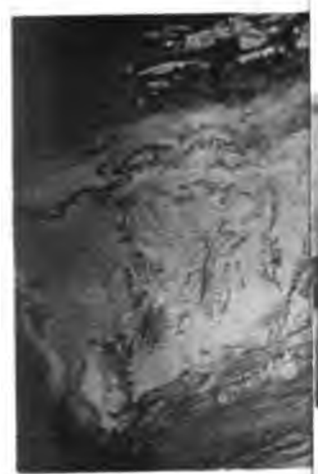


Fig. 10.

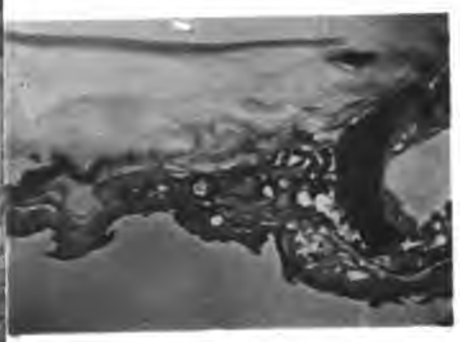


Fig. 16.



Fig. 17.



Fig. 18.



Fig. 19.

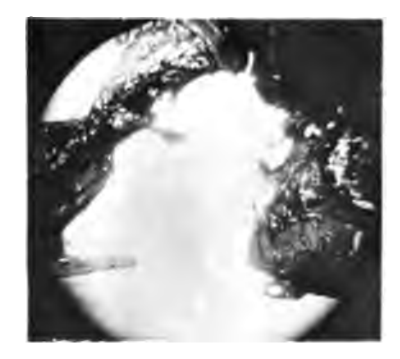


Fig. 20.

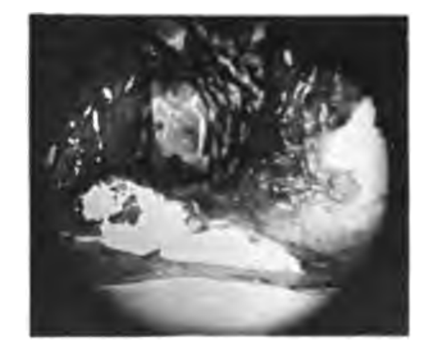


Fig. 21.

Virchows Arch

g

a

c

a
d
a

L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S 53.


Virchow's
220228
QM1
V5.
v. 176



